UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 258

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU DIABETE DE SANDMEYER

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplome d'État

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 18 Décembre 1957

par

Robert HERNING

Elève de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-mer
Externe des Hôpitaux
Certifié de Chimie Biologique
Diplômé de Médecine Tropicale
Breveté de la Marine Marchande

né le 21 Novembre 1932 à STRASBOURG (Bas-Rhin)

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président*
FABRE, professeur..... *Juges*
JOULIA, professeur..... *Juges*
RIVIERE J. agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, RUE BORDA

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0030

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 — N° 258

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU DIABETE DE SANDMEYER

(Travail du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplome d'État

présentée et soutenue publiquement le Mercredi 18 Décembre 1957

par

Robert HERNING

Elève de l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine et de la France d'Outre-mer
Externe des Hôpitaux
Certifié de Chimie Biologique
Diplômé de Médecine Tropicale
Breveté de la Marine Marchande

né le 21 Novembre 1932 à STRASBOURG (Bas-Rhin)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Examinateurs de la Thèse

MM. SARIC, professeur ..... *Président*
FABRE, professeur..... *Juges*
JOULIA, professeur..... *Juges*
RIVIERE J. agrégé..... *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE R. LAPLANTE
35-37, RUE BORDA

1957

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN.

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR :** M. TAYEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, CREYX, MAURIAC, GOLSE.

PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM
Clinique médicale	DE GRAILLY.
	BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN.
	MASSE.
Clinique d'accouchements	RIVIERE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anat. path. et microscopie clin	LEGER.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et Cl. de la tuberculose	PIECHAUD.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLEE.
Electorad. et clin. d'élect. méd	REBOUL.
Chimie	MESNARD.
Matière médicale	MASQUELIER.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Physique pharmaceutique (T. P.)	M. BLANQUET
Immunologie (T. P.)	PAUTRIZEL
Pathologie génér. et expériment	SARIC.

	MM.
Clinique ophtalmologique	BESSIERE.
Clin. chir. infantile et orthop.	POUYANNE.
Clin. méd. et des mal. infect.	AUBERTIN.
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Médecine et hygiène tropicales et Clin. des maladies exotiques.	MORETTI.
Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urin.	DARGET.
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliq.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC.
Hydrologie thérap. et Climatol.	DUBARRY.
Carcinologie	LACHAPELE.
Bac ériologie	M. MOUSTARDIER
Hydrologie pharmaceutique (T. P.)	P. CAZAUX
Pathologie et cliniques chirurgicales	LAUMONIER
Pathologie médicale	LENG-LEVY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. DESPONS (Oto-rhino-laringologie)

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Anatomie	RIGAUD.
	CABANIE.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.
Histologie	R. STOLL

	MM
Physique médicale	DUHAMEL.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
	ROMAIN.
Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI.

CHARGE DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCE AGREGE :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale) ; J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN
	LAVIGNOLLE.
	MARTIN-DUPONT.
	DAVID-CHAUSSE
	J. RIVIERE.
Chirurgie générale	CHAVANNAZ.
	VILLAR.
	TINGAUD.
	DEPAULIS.
	DARMAILLACQ.

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE.
	FAUGERE.
Ophtalmologie	CORCELLE.
Oto-rhino-laryngologie	M. PORTMANN
Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail	L'EPEE.
Odonto-stomatologie	BENOIT
rologie —	LANGE
Neurologie et psychiatrie	BLANC.
Pneumo-phtisiologie	FREOUR.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Accouchements	CHASTRUSSE.
	FAUGERE.
Puériculture	VERGER.
	PERY.
Législation pharmaceutique	COUSTOU.
Cryptogamie	LAUBIE.
Obstétricie sociale	MAHON
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.
Chimie biologique analytique	NIVET
Chimie analytique	BABIN.
Pathologie chirurgicale	VILLAR.
	CHAVANNAZ.
	TINGAUD.
	LAPORTE.

	MM.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Physiologie	Mme LINQUETTE.
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBEAU.
Phytopharmacie	CORTESI.
Droit médical international	AUBY.
Médecine légale	L'EPEE.
Séméiologie médicale	J. RIVIERE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS.
Embryologie	STOLL.
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN.
	LAVIGNOLLE.
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner

A MON PERE, A MA MERE

En témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MON FRERE

A MA FIANCEE

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MES CAMARADES
DE L'ECOLE PRINCIPALE DU SERVICE DE SANTE
DE LA MARINE ET DE LA FRANCE D'OUTRE-MER

A NOS MAITRES DES FACULTES ET DES HOPITAUX
DE STRASBOURG ET DE BORDEAUX

A NOS PROFESSEURS
DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE

A Mademoiselle M. AUBERTIN

Assistante au Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour l'aide que vous m'avez toujours portée dans la réalisation technique de cette thèse.

A Monsieur le Médecin Général LE BRETON

Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Croix de Guerre T. O. E.
Chevalier des Palmes Académiques

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e Classe FUCHS

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et de la France d'Outre-Mer
Officier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre T. O. E.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE DOCTEUR J. RIVIERE

Agrégé de Médecine Générale,
Médecin des Hôpitaux.

Pour la vive sympathie qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JOULIA

Professeur des Maladies cutanées et syphilitiques,
Expert de l'Organisation Mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Commandeur dans l'Ordre de la Santé Publique
Officier des Palmes Académiques.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FABRE

Professeur de Physiologie,
Directeur Honoraire de l'Institut d'Education Physique,
Officier de la Légion d'Honneur,
Médaille Militaire,
Croix de Guerre,
Officier des Palmes Académiques.

Qu'il nous permette de le remercier pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de juger cette thèse.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR RENE SARIC

Professeur de Pathologie Générale et Expérimentale,
Médecin des Hôpitaux,
Officier des Palmes Académiques.

Vous nous avez fait le grand honneur de nous confier cette thèse.

Nous gardons de l'année passée dans votre laboratoire un souvenir profond; grâce à vous, nous avons pu entrevoir l'immense et passionnant domaine de la médecine expérimentale et enrichir, à votre contact, notre jugement.

Permettez-nous, cher Maître, de vous remercier de votre sollicitude et de vous exprimer notre vive reconnaissance et notre attachement respectueux.

HISTORIQUE

On a coutume de désigner sous le nom de diabète de Sandmeyer, un diabète obtenu par pancréatectomie subtotale, dont l'apparition beaucoup plus tardive, l'évolution plus lente et plus progressive et la gravité moindre le différencient très fortement de celui que Minkowski et Von Mering [10] avaient obtenu par pancréatectomie totale, à Strasbourg, en 1889. Cette réalisation expérimentale comporte un certain nombre d'avantages, permettant surtout une étude bien plus détaillée des métabolismes.

En réalité on peut, avant Sandmeyer, trouver quelques tentatives de cet ordre que nous rappellerons brièvement, mais c'est lui qui sut le premier mener à terme ces expériences.

Minkowski [10] s'était lui-même, et dès l'origine, intéressé non pas seulement aux pancréatectomies totales, mais également aux pancréatectomies partielles plus ou moins étendues.

On trouve en effet, dans des expériences datant de 1889 et publiées dans son mémoire de 1893, certains protocoles qui établissent bien que les pancréatectomies subtotales sont capables de déterminer un diabète, à la condition

qu'elles soient assez étendues. Tel est, par exemple, le cas de l'essai n° 10, ci-dessous rapporté.

Essai n° 10 :

Chien mâle de 12 kg. Le 23 novembre 1889, extirpation du pancréas, sauf le « bout inférieur de la branche verticale », de 2 cm de long. Les 24 et 25, pas de glycosurie. Réalimentation au lait, puis 500 g de viande à partir du 28 novembre. Ce jour-là, 45 g p. 1.000 de sucre, et par la suite, glycosurie quotidienne allant de 24 à 62 g dans les quinze premiers jours, puis elle augmenta jusqu'à parfois 120 g par la suite. La mort survient au quarante et unième jour.

Mais, remarquons-le bien, il s'est agi d'un diabète apparu dans les deux à trois jours suivant la pancréatectomie et non pas dans des délais beaucoup plus éloignés. Minkowski [11] avait d'ailleurs complété cette notion en précisant que des pancréatectomies un peu moins complètes ne déterminaient aucun diabète, même sous une alimentation abondante.

D'autre part, et c'est sans doute là la notion la plus importante en ce qui concerne notre travail, dès sa publication princeps de 1889, il avait émis l'idée que ces pancréatectomies subtotales, incapables de provoquer un diabète à brève échéance, l'entraînaient peut-être à plus ou moins longue échéance, du fait de la dégénérescence progressive de l'organe (dégénérescence succédant à l'empêchement de l'écoulement du suc pancréatique, et que divers travaux personnels ou d'autres auteurs que lui avaient déjà montrée comme très probable).

Et dans cette hypothèse de travail, Minkowski [10] avait déjà lui-même réalisé quelques expériences, mais sans obtenir de glycosurie, mais peut-être, selon sa propre expression, « la durée d'observation était-elle aussi trop courte »

Nous rapportons ci-dessous les passages principaux de ces recherches :

Essai n° 2 :

A un chien mâle pesant 13 kg, on extirpe, le 8 août (1889), toute la partie moyenne du pancréas avec les canaux excréteurs; il ne reste que le bout extrême de la portion gastro-splénique, ainsi qu'un morceau inférieur de la portion verticale, les deux étant séparés de l'intestin de plusieurs centimètres. L'animal reste gai et ne devient pas diabétique. La plaie guérit vite. Le 9 septembre, on extirpe les morceaux laissés en place. Ceux-ci sont assez atrophiés et sont recroquevillés en masses rugueuses non reconnaissables. Le lendemain, diurèse légère, avec traces de sucre; le surlendemain, diurèse importante avec 7 à 8 % de sucre. Le chien reste diabétique en permanence jusqu'à la mort, qui survient le 20 septembre.

Essai n° 3 :

Le 12 août, à un chien de 11,5 kg, on extirpe la partie moyenne du pancréas avec les canaux excréteurs, de façon plus étendue encore que précédemment. La plaie cicatrise bien. Le chien vit encore (janvier 1890) et, jusqu'à présent, n'a jamais eu de glycosurie, même après apport abondant d'hydrates de carbone. Au début, perte de poids de 1,5 kg, mais il a repris 1 kg plus tard.

Essai n° 4 :

A un chien de 12 kg, on extirpe toute la portion gastro-splénique ainsi que la plus grande partie de la portion duodénale du pancréas, les canaux excréteurs inclus. On ne laisse que le bout extrême de la portion inférieure, environ un cinquième de la glande. Le chien vit encore (janvier 1890) et n'est pas diabétique jusqu'à présent.

« Il fallait s'attendre, disait-il, après ligature des canaux excréteurs du pancréas, surtout si celle-ci était effectuée, comme nous l'avons indiqué dans ces dernières expériences, de façon telle, qu'un écoulement de la sécrétion vers l'intestin était certainement éliminé, à ce qu'il intervienne une atrophie de la glande, ou du moins du reste de celle-ci, comme nous l'ont montré les examens du laboratoire de Heidenhain. Pour juger du rôle de la fonction pancréatique dans la pathogénie du diabète, il aurait été très intéressant certainement s'il s'était avéré qu'avec l'atrophie progressive de la glande, il se serait finalement quand même produit un diabète. Ceci n'a pas encore été le cas jusqu'à présent. Mais peut-être notre durée d'observation était-elle aussi trop courte. Car, comme l'ont montré les expériences de Pawlov, la fonction pancréatique peut encore être conservée dans une large mesure, même quand l'atrophie de la glande est assez prononcée. Du moins, Pawlov a réussi, trente jours après ligature du conduit excréteur et en y plaçant une canule, à obtenir chez le lapin, un suc qui n'était pas très différent du suc pancréatique normal. A notre avis, il n'est donc pas exclu, qu'ultérieurement il ne puisse se produire de diabète dans les expériences indiquées plus haut. »

Cette durée d'observation était en effet bien courte : nous le verrons clairement au cours de certaines de nos expériences car, si tant est que l'éventuelle dégénérescence progressive du pancréas puisse par elle-même entraîner un jour une glycosurie, la durée d'observation doit certainement être beaucoup plus longue, surtout dans les conditions de pancréatectomies réalisées par Minkowski.

Mais, en tout état de cause, c'est cette notion de dégénérescence pancréatique éventuellement diabétogène, formulée par Minkowski, que Sandmeyer [17] a reprise, comme il le dit lui-même, et qu'il a su conduire jusqu'à sa réali-

sation, dans des conditions d'examen beaucoup plus précises, dont nous donnerons plus loin le résumé.

Toutefois, signalons encore que certains auteurs [7] ont désigné le diabète par dégénérescence progressive, du nom de diabète de Thiroloix-Sandmeyer. En réalité, voici ce qu'on trouve dans la thèse de Thiroloix [18] : chapitre III, ablations partielles, d'où on peut relever les expériences 21 et 23.

Expérience 21 : Chienne de 8,150 kg; le 16 juillet 1891, ablation de toute la portion duodénale, y compris la partie d'où naissent les canaux pancréatiques, 9 cm environ. La glycosurie apparaît dès le même jour à 30 g p. 1.000, dix heures après l'opération. Le chien meurt le 21 juillet dans un énorme amaigrissement, la glycosurie ayant fortement diminué jusqu'à 2 g par litre.

Expérience 23 : Chien de 11,500 kg, le 18 juillet 1891, résection des canaux pancréatiques et ablation de la portion verticale du pancréas. Le 19 juillet, glycosurie à 40 g p. 1.000, les 20, 21 et 22 juillet, pas de sucre et il ne réapparaîtra pas jusqu'à la mort, survenue le 7 août 1891 dans un état de marasme général. Dans le compte rendu d'autopsie on peut relever : « Le pancréas est rétabli dans sa fonction, le canal de Wirsung est dilaté, la glande a sa consistance et son volume normaux, elle est molle et mesure 14 cm. »

Mais ici encore, comme on voit, il s'agit d'un diabète immédiat dû à l'extirpation d'une suffisante portion glandulaire, qui diffère de celui qui apparaît beaucoup plus tardivement et peut-être sous l'effet d'une atrophie progressive du pancréas restant, selon les idées de Minkowski et de Sandmeyer.

Et dans les publications ultérieures de Thiroloix [19] dont nous avons eu connaissance, il n'est pas non plus question de diabète succédant à l'occlusion simple des canaux pancréatiques.

TRAVAUX DE SANDMEYER [17] *

1° PUBLICATION DE 1895 (1re partie).

Chien n° 1 :

Mâle; poids initial 12 kg.

Opéré le 6 avril 1892, mort le 15 octobre 1892.

Extirpation de la majeure partie du pancréas, ne laissant que le bout libre de la portion duodénale (c'est-à-dire ce qu'on appelle actuellement le processus uncinatus), partie qui a 3 cm de long et dont il ligature en plus le pédicule vasculaire propre.

1° *Alimentation.*

L'alimentation a été en général de 500 g à 1 kg de viande, généralement sans pancréas. Ce n'est que de temps en temps, pour des raisons d'expériences de quelques jours, qu'il était donné, soit de plus fortes doses de viande, soit une suppléance pancréatique de 100 à 300 g, soit une adjonction de glucides divers.

2° *Etat général.*

L'animal se remet vite de l'opération; il se fit vite remarquer par un état de gloutonnerie extrême. SANDMEYER ne signale rien de particulier dans son état général. Il est tout de même à remarquer que le chien maigrit progressivement pour ne plus peser que 6,800 kg à sa mort, au lieu de 12 kg, l'autopsie montrant qu'il ne restait plus de traces de graisse sous-cutanée. Le foie n'était pas gros (202 g), mais peut-être le chien était-il de façon générale subictérique. Rate de 7 g. Enfin, il existait deux abcès encapsulés de la grosseur d'une noisette sur la face péritonéale de l'incision opératoire.

---

* Précisons bien que la première publication connue de SANDMEYER, qui date de 1892 [16], ne fait qu'esquisser le problème, et ne comporte aucun protocole.

3° *Glycosurie.*

La première glycosurie signalée dans les tableaux de Sandmeyer est du 13 avril, soit sept jours après la pancréatectomie partielle. Rien n'est indiqué pour les jours précédents. Il est à remarquer que c'est à cette date du 13 avril que l'alimentation, arrêtée par l'intervention, a pu être reprise de façon complète.

Par la suite, cette glycosurie va être inconstante, souvent nulle, ou bien oscillant jusqu'aux environs de 12 g. Ce n'est qu'à partir du mois d'août, c'est-à-dire quatre mois après l'opération, que cette glycosurie devint permanente, quotidienne, mais avec des oscillations importantes de 3 à 32 g pour ce mois d'août, de 19 à 50 g pour le mois de septembre, donc avec une certaine progression, mais de 10 g à 16 g seulement pendant le début du mois d'octobre, pour terminer par 3 g puis par 0 g les deux derniers jours. A remarquer que dans cette période extrême, l'animal n'absorbait pas toujours intégralement sa nourriture.

4° *Azoturie.*

L'azoturie ne fut pas toujours mesurée. On peut cependant en relever pendant le mois de septembre :

Glycosurie quotidienne : 38,70 - 41,10 - 34,50 - 40,80 - 29,20 - 20 g avec azoturie quotidienne correspondante de : 18,10 - 20,50 - 17,50 - 21,15 - 12,40 - 10,50 g sous 1 kg de viande.

De même en septembre-octobre, toujours sous 1 kg de viande, glycosurie quotidienne : 40,90 - 43,80 - 43,90 - 51,30 - 45,50 - 45,60 - 30 - 20 - 25,30 g, avec une azoturie quotidienne correspondante de : 19,50 - 19,50 - 19,50 - 21,10 - 23,80 - 23,50 - 23,60 - 19,60 - 18,90 g.

Et enfin, dans les derniers jours (mais en se rappelant la remarque alimentaire précédente) :

Glycosurie quotidienne : 13,50 - 10,70 - 3,60 - 0 g, avec une azoturie quotidienne de 16,80 - 14,40 - 13,20 - ? g.

On trouverait certes d'autres mesures d'où découlerait un certain intérêt, ces mesures étant faites sous des alimentations diverses, mais nous ne les avons pas rapportées ici, du fait que ces diverses alimentations n'étaient appliquées que pendant quarante-huit heures, ce qui oblige a envisager qu'elles avaient l'une sur l'autre des actions réciproques.

5° *Rapport D/N.*

Le rapport D/N a été calculé un certain nombre de fois par SANDMEYER, en particulier pendant la période septembre-octobre.

Nous relevons les chiffres suivants : 1,90 - 2 - 2,25 - 2,30 - 2,20 - 2,20 - 1,20 - 1,60 - 0,80 - 0,90, se rapportant chacun à une journée.

Nous pouvons aussi les calculer à partir des chiffres relevés plus haut : 2,10 - 2 - 2 - 1,90 - 2,30 - 2 - 2,10 - 2,20 - 2,20 - 2,40 - 1,50 - 1,90 - 1,20 - 1 - 1,30.

6° *Histologie du pancréas.*

« Le reste n'a été reconnu qu'au moment où le nodule adhérant à la convexité du duodénum a été fixé à l'alcool absolu et mis en coupes verticles pour l'étude microscopique. Le reste pancréatique se trouvait très près du bord inférieur du nodule. Sa longueur après fixation est de 1,5 cm, sa largeur de 0,5 cm. Sur des coupes longitudinales du duodénum, on voit que le reste en est séparé par une coulée de tissu conjonctif riche en cellules. Le tissu glandulaire proprement dit est réduit à quelques îlots. Entre ceux-ci, on note en plusieurs endroits, une infiltration plus ou moins forte de petites cellules et une hypertrophie du tissu conjonctif. Les îlots glandulaires sont petits, de même leurs cellules. Le plus souvent leurs noyaux sont bien conservés. Certains îlots sont très réduits. »

Chien n° 2 :

5 kg, femelle; opérée le 4 janvier 1892.

Pancréatectomie partielle enlevant 15 g de glande, laissant en place, sur une longueur de 3 cm, la portion juxta-splénique du pancréas; aucune ligature vasculaire.

1° *Alimentation.*

Nourriture habituelle, composée de 500 à 1.000 g de viande de cheval; quelques variations cependant, en rapport avec certaines expériences passagères, par exemple : 250 g ou 2 kg de viande, ou encore adjonction de débris divers, ou de matières grasses, ou de certains sucres... Exceptionnellement, adjonction de pancréas, cru ou cuit, d'ailleurs pour quelques jours seulement.

2° *Etat général.*

Mêmes indications que pour le chien n° 1. Il mourut lui aussi, avec un poids de 2,500 kg, soit, une fois encore, à la moitié de son poids initial, cette mort trouvant le chien dans un état squelettique, sans graisse sous-cutanée. Pas de dégénérescence graisseuse du foie (118 g); rate de 3 g.

3° *Glycosurie.*

Elle apparaît le 21 février, soit quarante-sept jours après l'opération, donc à la suite d'une période d'alimentation complète, ayant comporté parfois de la viande et du pain. Cette première glycosurie fut de 0,50 g par jour, inconstante, assez souvent nulle ou bien oscillant de 0,20 g à 1,10 g par jour jusqu'au 21 avril. Elle est toujours inconstante et en tout cas de 4,80 g par jour au maximum jusqu'au 15 novembre 1892, cette fois sous 1 kg de viande de façon régulière, plus un peu de pain de temps en temps. A peine plus importante, jusqu'à 10,30 g, mais souvent aussi absente jusqu'au 10 février 1893, cette fois sous 1 kg de viande. Elle devient ensuite définitivement quotidienne.

oscillant de 0,20 g à 16,40 g jusqu'au 3 avril 1893, de 1 g à 36 g sous 1 kg de viande jusqu'au 3 mai, de 15 g à 61 g sous 500 à 1.000 g de viande jusqu'au 2 juin, de 14 g à 52 g sous 500 g de viande jusqu'au 14 juillet, de 3 g à 35 g jusqu'au 8 août, constante encore jusqu'au 17 septembre, enfin de 7 à 30 g jusqu'à la mort du chien, qui survint le 19 octobre 1893. Dans les quatre derniers jours, elle fut de 9,50 g, 2,10 g, 0 et 4,50 g, sous l'alimentation de 500 g de viande; à remarquer toutefois que le chien n'avait rien pris le quatrième jour avant sa mort.

Comme chez le chien n° 1, SANDMEYER a ajouté parfois du pancréas à la viande, pancréas tantôt cru, tantôt cuit. Ces expériences sont toujours très courtes et, de ce fait, habituellement difficiles à interpréter. Dans l'ensemble, toutefois, il apparaît bien que l'adjonction de pancréas frais accroisse fortement la glycosurie, ce qui ne s'observe plus, ou de façon moindre, avec du pancréas cuit.

Voici une période où les chiffres paraissent pouvoir être relevés; dans le tableau n° 5, période d'avril à mai 1893 :

Sous 1 kg de viande, glycosurie au cours de quatre jours : 2 g, 0,70 g, 2,40 g 8,80 g.

On ajoute 100 g de pancréas frais et on trouve une glycosurie de 21,90 g, 22,80 g et 22,80 g les trois jours suivants, mais toutes les expériences ne sont pas toujours aussi nettes.

5° *Rapport D/N.*

Le rapport D/N a été très souvent calculé par SANDMEYER, à des périodes diverses. Le tableau n° 11 en rapporte un très grand nombre, calculé sous des régimes divers. Sans le rapporter en entier, disons que ce rapport D/N se montre très variable, de 0,07 (pour une glycosurie de 5,20 g et une azoturie de 72 g en quatre jours, pour une ingestion totale de 3 kg de viande de cheval et 1 kg de viande de bœuf) à 3,23 pour une glycosurie de 116,15 g

et une azoturie de 35,85 g en deux jours, pour une ingestion totale de 2 kg de viande et 40 g de sucre de canne).

Nous pouvons y ajouter les chiffres calculés à partir des glycosuries et des azoturies rapportées plus haut : 0,11 - 0,04 - 0,14 - 0,5 - 1,5 - 0,36 - 0 - 0,85.

6° *Histologie du pancréas.*

« Le reste du fragment pancréatique laissé en place se trouve derrière l'estomac, à peu près à mi-distance du pylore et du cardia, intimement soudé à l'estomac. Après dissection prudente, le reste a une longueur de 2,5 cm, une largeur de 0,5 à 1 cm, et pèse 0,3558 g. La consistance est très ferme et dure et on ne voit plus de tissu glandulaire.

En outre, à la partie inférieure du duodénum, à peu près à l'endroit où la portion duodénale se prolonge en bout libre, se trouvait une particule de la taille d'un pois, pesant 0,0871 g. Consistance molle et disposition lobulaire nette. »

« ... Les fragments sont fixés à l'alcool absolu. Le fragment trouvé du côté de l'estomac ne contient plus de traces de tissu glandulaire. Tout est constitué de tissu conjonctif à grosses fibres et petits noyaux, en certains endroits, amas de cellules rondes. Sur certaines coupes, au centre comme à la périphérie, on aperçoit de petits amas de cellules adipeuses. Les coupes superficielles contiennent de nombreux nids de cellules ganglionnaires bien développées. »

« Le fragment trouvé près du duodénum est formé en majeure partie de tissu glandulaire peu modifié. En certains endroits, on note toutefois une légère hypertrophie du tissu conjonctif et une exubérance de noyaux, les cellules sont un peu plus petites que normalement, les noyaux sont bien conservés. »

Pour les deux chiens, les caractéristiques fécales habituelles ont été notées par l'auteur.

En ce qui concerne les protides et les lipides, SANDMEYER a mesuré leur absorption intestinale par la méthode des bilans, en délimitant les matières fécales correspondantes à l'ingestion mesurée, par une ingestion de charbon de bois.

Il a trouvé une absorption de 62 à 70 % pour l'azote.

Pour les graisses, ses mesures sont moins fixes : de 0 à 78 % d'absorption pour les graisses non émulsionnées, et de 42 % pour les graisses émulsionnées.

Ses observations sur l'absorption des glucides ont été rapportées au chapitre des glycosuries.

Analyses alimentaires.

SANDMEYER [17] a donné pas mal de chiffres se rapportant aux dosages des aliments utilisés, par exemple : 33 dosages pour la viande de cheval, allant de 2,93 % d'azote à 3,64 %, avec une moyenne de 3,29 %. Pour la viande de bœuf, quatre chiffres seulement, de 2,91 à 4,23 %, avec une moyenne de 3,19 %.

Enfin, pour le pancréas de bœuf, cinq chiffres, de 2,52 à 3,01 %, avec une moyenne de 2,73 %.

2° PUBLICATION DE 1895 (2e partie).

Dans une deuxième partie de son travail, SANDMEYER [17] rapporte d'autres expériences qu'il juge différentes en ce qu'il enlève moins de pancréas, en laissant par exemple jusqu'au quart ou au tiers de l'organe. Trois chiens ont ainsi été opérés, chez lesquels on a laissé « des fragments du bout libre de la portion duodénale, variant de 7 à 12 cm ».

Sans rapporter tous les détails de ces expériences, notons cependant un certain nombre de considérations :

— Qu'il était nécessaire pour obtenir ces glycosuries que l'alimentation fût assez importante, allant jusqu'à 100 g par kilo de chien, comme le précise SANDMEYER.

— Que ces glycosuries étaient beaucoup plus importantes si à la viande était adjoint du pancréas cru, passant par exemple de (0,50 à 17 g) à (17 à 29 g) — (chien 1, tableau B).

— Que cet effet du pancréas disparaissait après la cuisson : 3 g de glycosurie pour 1.200 g de pancréas cuit, et 55 g avec ces mêmes 1.200 g, mais de pancréas cru (chien 1, tableau B).

— Que cet effet pancréatique se retrouvait aussi si on donnait soit de la viande, soit du pancréas en quantités égales.

— Enfin, que s'il arrivait que le jeûne fasse disparaître les glycosuries, il pouvait aussi se faire que la répétition assez rapprochée des périodes (forte alimentation plus pancréas) entraîne des glycosuries, non seulement pendant la durée propre de ces périodes, mais aussi dans les périodes intercalaires d'alimentation simplement carnée. Remarquons une fois de plus que souvent ces divers essais alimentaires, par exemple avec ou sans pancréas, ne duraient qu'une ou deux journées au plus.

La durée totale d'observation de ces chiens n'a pas été précisée, pas plus que les circonstances de leur mort éventuelle.

Chien n° 1 :

Opéré le 11 août 1893, les tableaux se déroulent jusqu'au 19 décembre 1893. Début de la glycosurie : le 7 septembre 1893.

Chien n° 2 :

Opéré le 15 septembre 1893, les tableaux vont jusqu'au 21 décembre 1893. Début de la glycosurie : le 6 octobre 1893.

Chien n° 3 :

Opéré le 20 octobre 1893, avec un seul tableau, jusqu'au 12 novembre 1893. Aucune indication et aucun chiffre ne sont donnés concernant l'azoturie et l'absorption azotée. Début de la glycosurie : le 31 octobre 1893.

Rapportons pour terminer que Sandmeyer [17] insiste assez fortement sur le fait que dans son esprit, ces trois dernières expériences de la deuxième partie de son mémoire sont tout à fait différentes des deux chiens de la première partie. Dans celle-ci il s'agissait à ses yeux d'une glycosurie apparue plus ou moins tardivement du fait de la dégénérescence pancréatique. Pour les trois derniers chiens au contraire, il s'agissait d'un diabète, non point par dégénérescence pancréatique, mais d'un tout autre mécanisme : la pancréatectomie partielle effectuée étant considérée, d'après les expériences précédentes de Minkowski et de lui-même ,comme devant suffire à s'opposer à tout diabète, dans les circonstances alimentaires habituelles; le diabète alors apparu était la conséquence d'une suralimentation, et c'est pourquoi l'auteur insiste sur la nécessité de faire les expériences alimentaires le plus vite possible après l'opération, de façon à ne pas s'exposer à un début de dégénérescence possible.

*
**

On trouve également pas mal de considérations et un certain nombre d'expériences sur le diabète de Sandmeyer tout au long de l'important volume qu'Allen [2] publia en 1913 sur « glycosurie et diabète ». Il revient en effet souvent sur les diverses modalités possibles de pancréatectomies partielles et sur leurs conséquences immédiates

ou lointaines, dont il souligne les fréquentes variations, parfois même contradictoires.

Il essaie de préciser la proportion à partir de laquelle apparaît le diabète. Il pense que si 1/6 à 1/8 de la glande est laissé en place dans des conditions normales de vie et de fonctionnement, il n'apparaît pas de glycosurie, sinon parfois peut-être de légères glycosuries post-opératoires éphémères. Mais il rappelle aussi que certains auteurs, comme Minkowski ou Harley [6], ont dit ne pas avoir observé de glycosuries dans des situations qui ne comportaient que 1/12 à 1/20 de l'organe. Et ces variations dans les constatations expérimentales l'amènent à souligner les deux remarques suivantes :

a) Il faut bien distinguer les cas où il y a communication normale avec le duodénum par lequel peut donc se déverser normalement le suc pancréatique du moignon restant, et les cas où, au contraire, cet écoulement se trouve empêché par suite de ligatures ou de résections canalaires. Ces derniers cas étant ceux qui, à son avis, permettent, sans qu'il s'ensuive de glycosurie, une extirpation pancréatique plus poussée. Par exemple, dit-il, extirpation maximum de 5/6 de l'organe avec écoulement libre, et, au contraire, extirpation maximum possible de 11/12 dans le cas d'obstruction canalaire.

b) Mais il faut en même temps remarquer qu'à son avis, il faut distinguer les effets immédiats des effets plus tardifs, l'effet antiglycosurique de l'obstruction canalaire ne pouvant représenter pour lui qu'un effet transitoire.

A la longue, au contraire, et par dégénérescence continue-t-il à dire, un diabète doit immanquablement apparaître, selon, rappelle-t-il d'ailleurs, les prévisions et les expériences de Sandmeyer. Peut-être, dit-il, Sandmeyer n'a-t-il pas été le premier à en faire l'expérimentation (mais Allen ne cite aucun nom ?), mais il a été celui qui,

comme nous le rappelions d'ailleurs plus haut, en a publié les protocoles les plus complets. Et Allen [2] lui-même s'est intéressé expérimentalement à la question, et nous pouvons sur ce point rapporter par exemple : le chien n° 161, p. 971 :

« Le 29 novembre, extirpation de 11 g de tissu pancréatique. On laisse en place une partie estimée à 0,60 g accolée au canal principal. Le bout du processus uncinatus d'autre part est transplanté sous la peau.

« Le 23 décembre, environ 4,90 g de tissu est enlevé du transplant : diabète léger.

« Le 4 janvier, le canal pancréatique est coupé entre deux ligatures. Le 17 janvier, extirpation du reste du transplant, soit 1,15 g. Il s'en suit un diabète grave qui disparaît au bout de deux ou trois semaines, mais, vers la fin du mois de mars, un diabète réapparut sous la forme de diabète de Sandmeyer.

« Tué pour l'autopsie le 1er mai : reste pancréatique pesant 2,10 g, principalement formé de tissu conjonctif, avec des vestiges de canaux dilatés... il y a peu de plages parenchymateuses à dispositions cellulaires... trabécules interlobaires épaissies, mais surtout une extrême fibrose interacinaire... les cellules sont petites, se colorent pauvrement, sont en voie de destruction... Il n'y a pas d'îlots vrais visibles. »

Un autre chien, le n° 127, correspondrait également au protocole opératoire; pancréatectomie subtotale ne laissant qu'une infime portion alentour du canal pancréatique, lequel est sectionné entre deux ligatures. Le diabète grave qui s'en suivit, apparut dès le deuxième jour, ce qui encore une fois, exclut ce protocole du diabète de Sandmeyer proprement dit.

TRAVAUX ANTÉRIEUREMENT EFFECTUÉS

AU LABORATOIRE DE MEDECINE EXPERIMENTALE PUIS DE PATHOLOGIE GENERALE ET EXPERIMENTALE DE NOTRE PACULTE

par MM. E. Aubertin, A. Lacoste, R. Saric, Puccinelli R., Demé J. et Gerst D.

Chien n° 9 (1934) :

Mâle, 20,700 kg.

Résection des canaux pancréatiques entre deux ligatures en mars 1934. Sacrifié en novembre 1934, 16,400 kg. Le pancréas est réduit à un cordon fibreux de 3 g environ, il n'y a pas eu de glycosurie. Les coupes histologiques de moignon ont été perdues.

Chien n° 21 (1934) :

En décembre 1934, ligatures. Mort en mai 1935. Pancréas dur mais encore gros. Pas de glycosurie. Aucun examen histologique ne peut être donné.

Chien n° 23 (1934) :

Mâle, 20 kg.

En décembre 1934, résection des canaux pancréatiques entre deux ligatures. Mort, cachectique et couvert de dermatoses. en décembre 1936. A l'autopsie, on ne trouve rien qui puisse être pris pour un vestige pancréatique. Malgré cela le chien n'a jamais eu de glycosurie. (Voir thèse de GERST [5]).

Chien n° 24 (1934) :

Mâle, 25 kg.

En décembre 1934, résection des canaux pancréatiques entre deux ligatures. Mort en octobre 1938. Pancréas extrêmement dégénéré. Examens histologiques : voir thèse de GERST [5].

Chien n° 34 (1935) :

Mâle, 18,200 kg.

Opéré le 16 mai 1935. Ligature-résection de tous les canaux pancréatiques rencontrés; décollement du duodénum et du pancréas, interposition d'épiploon. Laparotomies successives de façon à contrôler la non-reperméabilisation des voies excrétrices. Alimentations diverses, mais de façon générale purement carnées, avec adjonction habituelle de pancréas. Mort en mai 1941, 12,800 kg, foie normal, de 500 gr. Le pancréas est réduit à l'état d'un petit cordon dur, d'aspect encore lobulé, de 3/4 de cm environ de long, sa topographie rappelant encore nettement celle du pancréas dans son état naturel. La mort semble avoir été due à une invagination du grêle constatée. Pendant ces longues années, le chien a présenté épisodiquement quelques glycosuries. Les courbes de tolérance au glucose se sont dans l'ensemble amplifiées, mais en général ces petites glycosuries ne se sont guère aggravées avec le temps. Ces troubles liminaires de la glycorégulation ont été rapportés dans une note à la Société de Biologie [3].

Pour les examens histologiques de ce moignon pancréatique se reporter à la thèse de GERST, p. 58 [5]; la caractéristique essentielle en étant la disparition du tissu acineux et l'existence, au sein d'un tissu fibreux, de nappes effilochées

de cellules épithéliales que des raisons diverses doivent faire considérer comme endocrines.

Chien Joseph (1936) :

Mâle, 19 kg.

Le 1er février 1937, extirpation de tout le pancréas de l'arrière-cavité des épiploons et de la portion attenante au duodénum. Ligature et section du canal de Wirsung. On laisse en place le processus uncinatus dont la base est liée au voisinage du canal de Wirsung.

Régime habituel : 300 g de viande, 300 g de pain, 20 g de graisse, 20 g de pancréatine et 300 g de pancréas crû auquel on ajoute, en certaines périodes, 50 g de glucose.

En novembre 1937, on s'aperçoit de quelques glycosuries; on réduit le pain à 200 g, le sucre disparaît.

En décembre 1937, la glycosurie réapparaît et va devenir constante, oscillant sous le régime précédent entre quelques grammes et 30 g au maximum par jour. Le chien se cachectise, le diabète s'aggrave et l'animal est sacrifié au mois de mai 1938.

A ce schéma évolutif général, nous pouvons ajouter les détails suivants :

1. — *Troubles digestifs.*

Ils se sont développés aussitôt après l'opération de la façon caractéristique habituelle et ont été dans une large mesure tempérés par la suppléance opothérapique.

2. — *Glycosurie.*

Elle est apparue fin octobre 1937, soit neuf mois après l'opération, sans qu'il y ait eu aucune glycosurie, même légère et éphémère, ni dans les suites immédiates de l'intervention, ni au cours des mois suivants. Cette glycosurie est restée à peu près étale jusqu'au mois d'avril 1938, autour de quelques grammes à 30 g par jour, puis elle augmenta en même temps que l'état général du chien fléchit nettement.

Il est important de faire remarquer que cette glycosurie fut, au moins dans les premiers mois, sensible à l'alimentation. C'est ainsi que la diminution du pain de 300 à 200 g pendant le mois de novembre 1957, fit cesser la glycosurie pendant quelque temps, mais elle reprit en décembre, bien que cette restriction alimentaire fut maintenue.

C'est ainsi également que deux jours de jeûne en fin décembre 1937, trois jours de jeûne en janvier 1938, et quatre jours de jeûne en février 1938, firent tomber la glycosurie, respectivement de 13 g à 1,15 g, de 27 g à 13 g et de 16 g à 0,50 g.

3. — *Glycémie.*

La glycémie basale, i. e. le taux glycémique du matin à jeun, est restée normale pendant longtemps, au moins jusqu'au début de mars 1938, donc malgré les glycosuries nycthémérales assez importantes; puis elle augmenta dans les derniers temps avec l'aggravation progressive du syndrome général, et le 2 mars 1938, on trouvait une glycémie basale de 3,70 g.

4. — *Courbes d'hyperglycémie provoquée.*

Elles ont été faites, soit suivant la méthode habituelle, dite parfois de tolérance au glucose (30 g de glucose dans 100 cc d'eau), soit en utilisant les circonstances spontanées du repas normal qui lui était donné (rappelons-le : 300 g de viande, 200 g de pain, 20 g de graisse, 20 g de pancréatine, 300 g de pancréas).

Nous donnons quelques-unes de ces courbes, dans lesquelles on lira de façon manifeste le trouble croissant de la glycorégulation (page 70).

5. — *Histologie.*

La dissection nécropsique a montré un processus uncinatus atrophié certes, mais encore assez important et comportant encore d'importantes plages de tissu pancréatique.

Chien Arthur (1936) :

Mâle, 21 kg.

Le 3 février 1937 on extirpe tout le pancréas de l'arrière-cavité des épiploons et la portion attenante au duodénum en sectionnant le canal de Wirsung. On laisse en place le processus uncinatus dont la base est liée au voisinage de ce canal.

Régime habituellement suivi : 300 g de viande, 300 g de pain, 20 g de graisse, 220 g de pancréatine et 300 g de pancréas (en une fois).

Au début de juillet 1937, soit cinq mois après la pancréatectomie subtotale, l'animal va bien, mais on s'aperçoit qu'il urine du sucre. Cette glycosurie s'accroît, devient importante et on doit, dès la fin juillet, faire 15 unités d'insuline par jour, devant une furonculose et des suppurations cutanées diverses. L'animal, qui se cachectise, est trouvé mort le 2 novembre 1937. A l'autopsie, processus uncinatus gros comme un petit crayon, foie sans dégénérescence graisseuse.

La dissection nécropsique a montré un processus uncinatus atrophié, de la grosseur d'un petit crayon, et dans la paroi duodénale une petite formation kystique. Celle-ci est en réalité une dilatation du canal pancréatique intra-pariétal, cavité remplie de sérosité louche, autour de laquelle, dans l'épaisseur même de la paroi duodénale, l'examen microscopique a montré la présence de quelques petites plages de parenchyme acineux. Quant au vestige du processus uncinatus, des coupes le montrent constitué au centre, d'un canal un peu dilaté, avec quelques amas de tissu acineux alentour, et dans l'ensemble de la plage, de petites cellules d'allure épithéliale, probablement endocrines.

Chien n° 164 (1941) :

Femelle, 12,800 kg.

Opérée le 30 août 1941. Pancréatectomie portant sur le processus uncinatus et le corps de l'organe. Seule la queue est laissée en place, la partie enlevée pèse 24 g. Pendant l'opé-

ration on ligature par erreur le pédicule vasculaire de l'extrémité caudale.

Suites opératoires sans incidents; puis petites glycosuries à partir du 1er septembre : 1 g - 5,60 g - 1 g ; puis de 0 à 1,80 g jusqu'au 8 septembre, sous une alimentation de 200 g de viande environ. Par la suite, quelques infimes traces pendant quelques jours encore, puis plus rien, l'alimentation étant habituellement de 300 g de viande avec une suppléance pancréatique très inconstante.

Le chien meurt au mois de mars 1942 : chien en très mauvais état. La portion du pancréas est réduite à très peu de chose, de la valeur d'une fève environ. Le foie est apparu normal. Les prélèvements histologiques qui ont été faits ont été perdus.

Chien n° 108 (1952) :

Mâle, 8 kg.

Pancréatectomie subtotale ne laissant en place que la moitié distale de la queue. Mort brusque au bout d'un mois, pas de glycosurie. Les pièces histologiques ont été perdues.

Chien n° 109 (1952) :

Mâle, 13 kg.

En mai 1952, pancréatectomie partielle laissant en place la portion caudale de l'organe. Conséquences digestives immédiates habituelles. Alimentation purement carnée et sans pancréas.

Le chien dépérit progressivement et meurt brusquement en fin décembre 1952. Il n'avait à aucun moment été glycosurique. Il pesait 10 kg, le foie était moyennement graisseux. Le pancréas était réduit à un moignon de 3 cm environ de long sur 1/2 cm au maximum de large, et dur. La mort semblait avoir été due à un infarctus de l'iléon.

Les pièces histologiques ont été perdues.

Chien n° 1 (1954) :

Femelle, 20 kg.

Opérée le 26 janvier 1954. Ablation de tout le pancréas, sauf la queue de l'organe. Alimentation de 300 g de viande avec adjonction habituelle de 150 g de pancréas cru.

L'animal dépérit progressivement et meurt le 24 février 1955 sans avoir jamais présenté de glycosurie.

Pour les examens histologiques, voir la thèse de Gerst [5]. On y repérait quelques infimes îlots de tissu acineux, toujours autour du vestige canalaire dilaté, l'ensemble du moignon ne comportant que du tissu fibreux au sein duquel s'effilochent des nappes de cellules, que diverses raisons nous font considérer comme endocrines.

TRAVAUX PERSONNELS

A. — TECHNIQUES ET PROTOCOLES.

1° Techniques opératoires.

a) Anesthésie par Nembutal intraveineux.

b) Pancréatectomie partielle laissant en place, suivant les cas :

— Soit le processus uncinatus tout seul;

— Soit une partie plus ou moins importante de la queue toute seule;

— Soit le processus uncinatus, plus une partie plus ou moins importante de la queue.

2° Alimentation des animaux.

Après divers tâtonnements au cours des premières années, il a été adopté les dispositions générales suivantes : alimentation uniquement carnée, faite de viande de cheval, maigre, cuite et broyée, donnée, suivant les chiens et les moments, soit en une fois, soit en deux fois.

Nous tenons à remercier ici le personnel du Laboratoire de Pathologie Générale et Expérimentale, en particulier M. Yvon Caillaud, dont le dévouement, malgré une tâche souvent ingrate, ne nous a jamais fait défaut.

L'expérience nous a montré qu'il était nécessaire de donner de 700 à 1.000 g de viande pour maintenir le bon état des chiens. Pas de pain, pas de graisses, qui sont mal supportés et entraînent des troubles digestifs, trophiques et généraux. La suppléance opothérapique externe, que l'on sait absolument indispensable, était apportée par du pancréas cru, 150 à 300 g par jour, ou parfois par de la poudre de pancréas, parce que le pancréas est souvent mal supporté par périodes.

Après les opérations ou les périodes de jeûne, on a toujours tenu très soigneusement à réaliser une réalimentation progressive (un peu de lait, puis de la viande).

3° **Mesures biologiques.**

Les chiens furent suivis :

A) Quant à leur état général : poids, vivacité, appétit, trophicité générale.

B) Quant à leurs éliminations urinaires : azoturie, glycosurie éventuelle, soit à l'état de jeûne, soit dans des états divers d'alimentation.

Enfin furent mesurées les capacités d'absorption azotée dans ces conditions.

C'est de ces mesures que nous allons préciser maintenant les conditions et les modalités.

a) *Azoturie :*

Dosages soit de l'N à l'état d'urée (N hypobromique), soit à l'état d'N total (Kjeldahl). Il est ici un point qu'il faut absolument préciser. Les urines étaient recueillies en gros toutes les vingt-quatre heures, l'animal étant en cage et urinant spontanément. Nous n'avons pas voulu le sonder, parce que nous désirions prolonger l'observation des chiens pendant plusieurs années, ce qui entraîne une irrégularité certaine dans l'appréciation de la diurèse nycthé-

mérale, les mictions n'étant pas faites de façon absolument régulière. On ne pourra donc parler de l'azoturie quotidienne que sur une moyenne portant sur plusieurs jours, de façon à obvier aux inconstances quotidiennes éventuelles de la diurèse spontanée.

Nous avons toujours cherché à bien préciser et à garder toujours identique à elle-même l'alimentation précédant ces périodes de mesure, car nous avons, après bien d'autres auteurs, constaté l'influence de l'alimentation précédente sur les mesures ultérieures. Précisons aussi que, pour cette même raison, nous avons généralement écarté, pour les calculs des moyennes, les chiffres des trois premiers jours, comme étant entachés de l'influence des périodes précédentes, sauf dans certaines conditions où l'alimentation se trouvait peu différente.

b) *Glycosurie :*

Dosage à la liqueur de Fehling. Bien entendu, mêmes remarques générales que pour l'azoturie.

c) *Rapport D/N :*

C'est-à-dire rapport du glucose (ou dextrose) sur l'azote total.

Il pourra être calculé soit d'après les azoturies et glycosuries quotidiennes, soit d'après les azoturies et les glycosuries moyennes précédemment définies; il pourra aussi être calculé de façon instantanée et passagère sur une urine donnée, le rapport découle alors des concentrations et non plus des valeurs quotidiennes.

d) *Absorption azotée :*

Nous voulons dire par là, la capacité d'absorption intestinale de l'azote sous l'alimentation précédemment définie. Cette étude a été faite comparativement à l'état normal, puis plus ou moins longtemps après pancréatectomie partielle qui réalisait une insuffisance pancréatique externe.

Ces mesures ont été faites avec des régimes plus ou moins chargés (par exemple : 500 g, 1.000 g, 1.500 g de viande). Quelquefois aussi, au cours de périodes avec alimentation suppléée (150 à 300 g de pancréas cru, ou pancréatine en poudre).

Pour ces recherches, on mesurait au Kjeldahl, d'une part l'azote ingéré (par dosage de l'N de la viande ou de l'N de la viande et de l'N du pancréas), et d'autre part l'azote fécal; mais la partie la plus délicate était de définir les conditions de repérage du ou des repas d'expériences. Après pas mal de tâtonnements, nous avons utilisé la méthode suivante, finalement mise au point au laboratoire, et que notre camarade Demé [4] avait déjà appliquée en fin de ses recherches :

En général, l'expérience comportait quatre repas, le premier et le dernier étant colorés au carmin, mais les trois premiers seulement servant au calcul de l'N ingéré. Quant aux selles, elles étaient recueillies depuis le début du premier boudin coloré inclus, jusqu'au début du second boudin coloré exclus.

On pourrait penser que cette absorption azotée pourrait être mesurée par la simple azoturie, ou plus exactement, par le rapport de l'azoturie à l'azote ingéré, au moins avec une approximation très suffisante. Ce problème est en réalité plus complexe et nous ne l'aborderons pas. Nous donnerons seulement les mesures de l'azoturie d'une part, et d'autre part le calcul effectif de l'absorption azotée, en mesurant, comme on doit le faire, l'azote ingéré et l'azote fécal, l'azote absorbé s'en déduisant.

Ajoutons aux données précédentes les quelques chiffres suivants obtenus dans le dosage de l'azote de la viande ou du pancréas.

Viande :

Les dosages de viande que nous avons faits correspondent à une centaine de prélèvements, les chiffres variant à peu près de 2,80 g à 3,60 g %, mais précisons bien que ces chiffres ne sont donnés que pour montrer la régularité des dosages. En réalité, nous ne nous sommes pas rapportés à ces moyennes calculées pour nos expériences, et nous nous sommes toujours astreints à doser la viande quotidiennement absorbée dans l'expérience en cours.

Pancréas :

Nous ne disposons par contre que de quelques dosages concernant le pancréas. Pour ces dosages, le parenchyme glandulaire a été débarrassé auparavant le plus possible de la graisse qu'il comportait encore, de façon à faciliter le dosage, puis on en a tenu compte dans le calcul définitif. Sous ces conditions, des dosages effectués en 1956 et 1957 ont donné 2,70 g et 2,60 g % d'azote total dans le pancréas brut.

B. — OBSERVATIONS.

Chien n° 2 (1954) :

Mâle 27 kg.

Ce chien, entré au laboratoire en mars 1954, a déjà été utilisé dans les thèses de nos camarades Puccinelli [13] et Demé [4].

Pancréatectomie subtotale le 19 mars 1954, laissant en place la plus grande partie de la queue et le processus uncinatus.

Nous en reprendons l'histoire au moment où nous-mêmes l'avons connu, à partir du mois d'octobre 1956.

Il pesait alors 25 kg et fut étudié dans une période de jeûne où l'azoturie quotidienne fut de 4,30 g en moyenne.

En novembre également, bilan azoté sous 1 kg de viande, donnant une absorption de 60 % de l'azote ingéré.

En janvier 1957, nouvelle période de jeûne, donnant une azoturie quotidienne moyenne de 4,80 g.

Le 12 mars 1957, le chien n'est toujours pas diabétique, pèse 21 kg, en bon état.

Laparotomie, au cours de laquelle on enlève un petit nodule para-duodénal de 1 cm de long sur 1/3 de cm de large, et qu'on pense être le vestige du processus uncinatus, tandis que dans la profondeur un cordon dur de plusieurs centimètres est nettement repéré mais laissé en place, lequel doit correspondre au moignon caudal atrophié.

En fin mars, nouvelle période de jeûne qui montre une azoturie moyenne quotidienne de 5,40 g, sur huit jours de jeûne. Le chien n'est toujours pas glycosurique. On supplée largement sa nourriture en pancréas, ce qui n'amène toujours aucune glycosurie.

Son poids monte lentement, atteignant 19,600 kg, après avoir descendu à près de 17 kg après sa période de jeûne. Il perd de plus en plus ses poils, au point de devenir presque glabre.

Une nouvelle laparotomie est faite le 4 juin 1957 : foie, pylore et anses duodénales sont accolés les uns aux autres. Foie d'aspect normal. On repère assez facilement le cordon pancréatique ci-dessus signalé, parallèle au pédicule artério-veineux de la rate, auquel il est accolé mais distinct ; on en isole sans difficulté le bout distal et de proche en proche, à partir du voisinage de la rate jusqu'à cette région pyloro-duodénale de coalescence générale, au niveau de laquelle on est obligé de le sectionner, alors que la palpation semble montrer que ce cordon se prolonge encore sur 1 à 2 cm. Cette section laisse écouler du liquide par le canal pancréatique dilaté, ce qui aussitôt diminue et ramollit le vestige pancréatique enlevé. Celui-ci mesure 7 cm sur 1 à 2 cm et pèse, après écoulement du liquide canalaire, 2,50 g.

Par la suite, le chien est suralimenté progressivement et aussi vite que possible. Il absorbe à nouveau 1 kg de viande et 300 g de pancréas et prend alors quelque poids, mais reste dans un état général déplorable. Une arthrite avec épanchement se manifeste à la patte droite puis à la patte gauche, il ne peut plus se tenir debout et remaigrit. On décide de le sacrifier le 25 juin 1957.

Poids : 18,100 kg, nembutal puis chloroforme intra-veineux. Le foie a un bon aspect, rate petite. On prélève en bloc la région pyloro-duodénale que l'on dissèque avec soin. Cette dissection a besoin d'être faite avec beaucoup de précautions et de minutie, ce qui permet finalement d'assurer les précisions suivantes :

Le canal de Wirsung est resté parfaitement ligaturé et on retrouve encore le fil de lin ; d'autre part on retrouve, collé contre le duodénum et au-dessus de cet abouchement du Wirsung, les 2 cm environ restant du vestige pancréatique, signalé à la laparotomie précédente.

Ce chien est donc mort après une longue dégénérescence du pancréas, sans avoir constitué un diabète, même léger, et ceci, malgré les ablations successives de parties glandulaires supplémentaires.

Chien n° 3 (1954) :

Chien mâle, 14,500 kg, qui a déjà servi dans les travaux de nos camarades Puccinelli [13] et Demé [4].

Avant toute opération, on étudie une période de jeûne de 10 jours, qui montre une azoturie moyenne quotidienne de 2,90 g.

En mai 1954, pancréatectomie partielle, enlevant toute la partie para-duodénale et ne laissant que le processus uncinatus et les trois-quarts de la queue.

Par la suite, le chien est soumis de façon générale à 450 g de viande et 150 g de pancréas cru.

Des périodes de jeûne sont réalisées, la première en juin 1954, pendant 10 jours :

— azoturie moyenne quotidienne : 2,20 g,

puis en janvier 1955, pendant 14 jours :

— azoturie moyenne quotidienne : 2,40 g,

en mars 1955, pendant 11 jours :

— azoturie moyenne quotidienne : 3 g environ.

Le 22 mars 1955, laparotomie de contrôle, qui montre une forte dégénérescence des moignons laissés en place.

Puis le chien est mis à 1 kg de viande et à 300 g de pancréas, de façon à peu près constante.

Divers examens qui n'intéressent pas directement notre thèse sont effectués.

Nouvelle mise au jeûne au mois de mai 1956, durée : 7 jours,

— azoturie moyenne quotidienne : 3,20 g.

En novembre 1956, nouvelle mise au jeûne de 8 jours :

— azoturie moyenne quotidienne : 4,90 g.

En décembre 1956, mesure de l'absorption azotée sous 1 kg de viande, sans suppléance opothérapique : 71 %.

En mars 1957, mêmes mesures avec 500 g de viande : 68 %.

En mars 1957, mêmes mesures avec 1,500 kg de viande : 61 %.

Le chien est alors remis à sa nourriture habituelle qui lui permet de reprendre du poids jusqu'à 24 kg.

Des mesures sont alors faites pour connaître l'azoturie :

— soit sous 1 kg seul, sans suppléance, azoturie moyenne : 20 g/jour ;

— soit sous 1 kg plus 150 g de pancréas, azoturie moyenne : 32 g/jour.

Puis nouvelle période de jeûne au mois de mai.

Pendant 11 jours : azoturie quotidienne moyenne de 4,20 g. Il est alors remis à la nourriture normale, 1 kg de viande et 300 g. de pancréas. Le chien engraisse de 20 à 23 kg au 18 juin 1957 où on fait une nouvelle laparotomie qui permet d'enlever un petit nodule de 1,5 cm environ sur 0,5 cm collé au duodénum, de nature kystique.

Ici encore, chien ayant subi une pancréactectomie partielle et chez lequel a pu se développer pendant trois ans une dégénérescence du moignon restant, et qui n'est pas devenu diabétique, même transitoirement et légèrement.

Chien toujours en expérience.

Chien n° 7 (1956) :

Chien mâle de 21 kg, mis à 1 kg de viande.

Ce chien a déjà servi en partie au travail de notre camarade Demé [4].

Il est d'abord utilisé pour l'étude de l'absorption azotée à l'état normal, qui donne, suivant les expériences, de 94 à 98 %.

Le 5 juin 1956 pancréatectomie subtotale, ne laissant en place que 5 cm de processus uncinatus. Poids du pancréas extirpé : 26 g, 13 cm de long pour la queue, 13,5 cm pour le corps.

Réalimentation progressive, arrivant à l'alimentation totale le 19 juin (1 kg de viande et 300 g de pancréas).

C'est au début de juillet que les premières glycosuries apparaissent, mais de façon d'abord inconstante, par exemple, le 6 juillet : 3 g. ; le 7 : traces ; le 8 : 3,5 g ; le 9 : traces ; du 10 au 13 : pas de sucre. Il est vrai que son alimentation ne comporte plus alors que 1 kg de viande sans suppléance pancréatique, alors qu'au début du mois on y ajoutait 300 g de pancréas.

Jeûne de 5 jours au milieu de juillet,

— moyenne de l'azoturie quotidienne : 6 g, sans aucune glycosurie pendant ce temps.

Vers la fin juillet, la glycosurie atteint 20 g ‰ et on commence l'insuline. Le chien qui commençait à décliner, se remonte. A ce moment on incorpore à nouveau à l'alimentation une opothérapie (100 g de pancréatine), car il vomit alors le pancréas cru, et dès le début du mois d'août il reprend son alimentation de 1 kg de viande et 300 g de pancréas, avec de 5 à 10 unités d'insuline (en deux fois). La glycosurie alors deviendra permanente, plus ou moins réduite selon les moments, selon les quantités d'insuline qui lui seront faites.

Le 22 août on le met au jeûne, sans insuline. La glycosurie baisse aussitôt et disparaît le 24. Le 25 août, il est remis à une nourriture normale.

Par la suite, la glycosurie augmente, atteignant parfois près de 80 g/24 heures, malgré une dizaine d'unités d'insuline.

En octobre 1956 on ne lui donne plus que 1 kg de viande seule sans suppléance, la glycosurie baisse jusqu'à 7 g par 24 heures, alors qu'on diminue pourtant l'insuline jusqu'à deux unités.

Puis une nouvelle suppléance opothérapique lui permet de reprendre un certain poids (15 kg le 14 octobre), et le chien est remis une nouvelle fois au jeûne, sans insuline. La glycosurie disparaît en trois jours, mais le chien, cette fois très fatigué, meurt au moment où on cherche à le réalimenter.

Chien n° 8 (1956) :

Chien mâle de 20,300 kg, entré le 5 novembre 1956.

Sa nourriture de base est composée de 1 kg de viande de cheval par jour, cuite et broyée.

Pendant tout le mois de novembre, le chien est étudié d'abord quant à la digestion et à l'absorption azotée, sous 1 kg de viande, ce qui donna un pourcentage de 95 % de l'azote ingéré.

Puis le chien fut mis au jeûne pendant 9 jours : l'azoturie quotidienne fut alors de 3,80 g (N total).

Après quoi le chien est remis à 1 kg de viande, complétée de pain, de façon à lui permettre une récupération pondérale rapide. Le 7 décembre en effet, on peut l'opérer ; il pèse alors 20,600 kg.

Pancréatectomie qui comporte l'ablation de l'organe depuis l'extrémité spénique jusqu'y compris toute la portion paraduodénale, ne laissant donc que ce qu'on appelle le processus uncinatus. Cette partie restante mesure environ 5 cm de long, sur une largeur maxima de 2,5 cm, alors que la partie enlevée mesure 35 cm et pèse 37 g.

Réalimentation post-opératoire progressive : 1/4 de litre de lait le 9, 1/2 litre de lait le 10, 3/4 de litre le 11. Le 12, 300 g de viande et 50 g de pancréatine en poudre, le tout en deux fois. C'est alors qu'apparaît la glycosurie qui pour ce jour est de 1,60 g pour une concentration au litre de 3,90 g.

Dans les jours suivants l'alimentation est augmentée progressivement en viande et en pancréas. La glycosurie est inconstante, mais atteint parfois jusqu'à 14 g par jour. Le 17 décembre il a atteint l'alimentation complète de 1 kg de viande plus 300 g de pancréas, et la glycosurie s'est élevée à 51 gr. Du 18 au 22 décembre, il ne reçoit que 1 kg de viande, sans suppléance, et les diverses glycosuries ont été de 29 - 20 - 27 et 25 g par jour, avec les azoturies correspondantes de 16,50 - 18.70 - 24,60 - 17,70 g. Le 23 décembre 1956, il est remis à 1 kg de viande et 300 g de pancréas, et la glycosurie se relève jusqu'à 62 g. Le chien maigrit (17,500 kg le 3 janvier). Aussi décide-t-on de le mettre à l'insuline.

Le 8 janvier on le met au jeûne jusqu'au 23 janvier et on supprime l'insuline pendant cette période. Le chien maigrit de 3 kg et ses éliminations urinaires ont été de 161 g de sucre et de 82 g d'azote (pour les 16 jours).

Le 23 janvier, le chien est remis à une alimentation progressive et pendant un certain temps à 1 kg de viande seulement parce qu'il vomit son pancréas. Pendant cette période l'azoturie moyenne quotidienne est de 19,10 g pour une glycosurie de 30 g, l'insulino-thérapie étant en moyenne de 6 unités par jour.

Au mois de février 1957, on réalise un bilan azoté sous 1 kg de viande, sans suppléance pancréatique et avec, en moyenne, 3 + 3 unités d'insuline.

Résultat : absorption de 60 % de l'azote ingéré.

Aussitôt après, le chien reçoit régulièrement 1 kg de viande et 150 g de pancréas.

On cherche à réduire la glycosurie, ce qui est atteint vers le début d'avril où il n'y a plus que quelques grammes de sucre par jour, avec 20 + 15 unités d'insuline.

Cette période sera rapportée en détail ultérieurement car elle comporte une étude quotidienne de l'azoturie et de la glycosurie pendant une longue période.

Le 5 mai 1957, le chien est remis au jeûne et le restera pendant 17 jours, perdant 4,200 kg et montrant une azoturie de 4,60 g en moyenne par jour et une glycosurie de 3,80 g, l'insulino-thérapie oscillant de 0 à 5 unités.

Aussitôt après le jeûne, le chien est nourri largement, d'abord avec du lait, puis de la viande, avec comme suppléance de la pancréatine et du pancréas. Il reprend ainsi rapidement du poids, de 12,600 kg, à la fin du jeûne le 21 mai, à 15,300 kg le 15 juin. A partir de ce moment-là on va le soumettre à différentes alimentations, dans l'ensemble très réduites.

C'est ainsi qu'après avoir été mis quelques jours à 500 g de viande plus 75 g de pancréas seulement, avec 10 unités d'insuline, on le met :

a) à 150 g de pancréas seul, et sans insuline :

— glycosurie : 33 - 26 - 26 - 28 - 22 g.

— azoturie : 13 - 6 - 4 - 7 - 5 g.

soit en moyenne : 27 g de glycosurie par jour pour une azoturie de 7 g.

D/N : varie de 2,5 à 6 avec une moyenne de 4.

b) à 120 g de viande seule, sans suppléance et sans insuline (cette quantité ayant été choisie comme comportant environ la même quantité d'azote que 150 g de pancréas) :

— glycosurie : 17 - 13 - 16 - 12 g,

— azoturie : 6 - 3 - 7 - 4 g,

soit en moyenne : 14,5 g de glycosurie par jour pour une azoturie de 5 g.

D/N : varie de 2,3 à 4.2 avec une moyenne de 3.

c) au jeûne sans insuline :

— glycosurie : 6,3 - 2,3 - 6 - 0,9 g,

— azoturie : 1,6 - 0,8 - 2,3 - 0,4 g,

soit en moyenne une glycosurie de 3,90 g par jour, en remarquant une tendance à la baisse au fur et à mesure du jeûne, et une azoturie de 1,3 g.

D/N : varie de 2,3 à 3,9, avec une moyenne de 3.

d) à 120 g de viande à nouveau, avec bilan azoté et sans insuline suivant la technique habituelle, ce qui donne une absorption de 40 % avec une azoturie moyenne de 3,6 g et une glycosurie moyenne de 8,1 g, le rapport D/N étant cette fois de 2,2.

Le 6 juillet on essaie de réalimenter progressivement le chien qui est très fatigué, dans le projet de faire de nouvelles mesures sous 1 kg de viande sans suppléance et sans insuline, mais le chien est vraiment trop fatigué et continue à maigrir, ne pesant plus que 10,400 kg le 4 juillet. Aussi est-on obligé de le remettre à 1 kg de viande, 150 g de pancréas et 16 unités d'insuline en moyenne, ce qui lui permet une récupération rapide et ce qui représentera son alimentation pendant toute la période ultérieure des vacances.

On peut ajouter que dans les huit derniers jours de son observation (avec 1 kg de viande, 150 g de pancréas, 12 unités d'insuline, le tout en une fois), on a observé les éliminations suivantes :

— glycosurie : 38,60 g en moyenne par jour, pour une azoturie de 20,90 g par jour, le rapport D/N variant de 0.8 à 2.2. moyenne 1.8.

Depuis lors le chien se porte toujours bien sous son alimentation suppléée et sous insulinothérapie, mais aucun nouveau résultat ne peut être ajouté au précédent.

C. — RESULTATS.

1° Etat général et comportement général des animaux.

2° Etat digestif général et absorption azotée de ces chiens.

3° Glycosurie éventuelle, soit à jeun, soit sous une alimentation carnée donnée, soit enfin sous une alimentation carnée suppléée.

4° Azoturie soit à l'état de jeûne, soit à l'état d'alimentation carnée, soit à l'état d'alimentation carnée suppléée.

5° Rapport D/N dans ces conditions.

6° Dégénérescence générale du pancréas.

I. - Etat général et comportement général des animaux.

Tous nos quatre chiens ont eu des troubles digestifs rapidement après l'opération. Selles pâteuses, mal digérées, et extrêmement abondantes, même sous une alimentation purement carnée. Amaigrissement inévitable malgré, pour certains d'entre eux, une alimentation abondante, 1 kg de viande par exemple, amaigrissement qui, s'il était assez prolongé, amenait un état de déficience générale de l'animal, avec, à la longue, troubles trophiques, chute des poils.

Les animaux étaient en général affamés, plus peut-être en période d'alimentation qu'en période de jeûne. Ce sont ces troubles digestifs et cette déchéance progressive qui

rend préférable l'exclusion du pain et des matières grasses et qui sont toujours mal supportés, qui imposent, et cela est bien classique, la suppléance opothérapique externe (150 à 300 g de pancréas cru, ou 100 à 150 g de pancréatine). Cette opothérapie était maintenue plus ou moins régulièrement et différemment suivant les besoins de l'expérimentation.

Le chien n° 3 est toujours resté en parfait état général et sans chute de poils.

Le chien n° 2 a longtemps résisté mais a finalement pris l'allure générale sus-décrite et souvent rencontrée.

Cette déficience générale était peut-être plus marquée chez les chiens devenus diabétiques, mais sans que ce soit forcé, et le chien n° 8, par exemple, est toujours en parfait état général. Il est vrai qu'il reçoit en même temps de l'insuline.

II. - **Etat digestif général et absorption azotée de ces chiens.**

Nous répétons que les chiens n'ont jamais reçu qu'une alimentation exclusivement carnée parce que les expériences précédentes nous avaient montré l'effet nocif des amylacés et des graisses.

L'absorption azotée a été mesurée comme il a été dit; nous en rapportons quelques exemples dans le tableau p. 74. Ces mesures se rapportent au chien n° 8, et on y voit que si à l'état normal l'absorption a été de 95 % sous 1 kg de viande (93, 96, 95 et 95 % au cours d'autres mesures complémentaires), elle a été de 60 % en pleine insuffisance pancréatique externe, deux mois après l'opération, et de 40 %, cinq mois plus tard, sous 120 g de viande. Ajoutons-y les mesures concernant les autres chiens, par exemple le n° 2 : pas de mesures à l'état normal, mais des mesures après trente-quatre mois d'insuffisance pancréatique externe : 60 et 61 % d'absorption,

toujours sous 1 kg de viande. Le n° 3 : pas de mesures à l'état normal et 69, 71 et 72 % après vingt-neuf mois d'insuffisance pancréatique externe, toujours sous 1 kg de viande. Le n° 7 : mesures à l'état normal : 94, 98, 97, 96 et 97 % sous 1 kg. de viande; pas de mesures à l'état d'insuffisance pancréatique externe.

Nous pensons être à même de dire que, à l'état normal, l'absorption azotée est de 95 % en moyenne (93 à 98 % suivant les mesures), et qu'elle est, en état d'insuffisance pancréatique externe, de 40 à 70 % suivant les mesures et les chiens, avec une absorption habituellement autour de 60 à 66 %.

A remarquer que nos mesures ne semblent montrer aucune différence, suivant qu'il s'agit ou non d'un chien devenu glycosurique, du moins aucune différence valable ne peut-elle être retenue.

Ajoutons que les chiffres personnels que nous avons donnés ci-dessus, nous ont paru indépendants de la quantité de viande ingérée, puisque chez le chien n° 3, par exemple, nous avons trouvé 68 % sous 500 g de viande, 72 % sous 1 kg, et 61 % sous 1,500 kg.

Nos mesures nous ont aussi amené à constater que cette déficience de l'absorption ne s'accroît pas avec le temps ni d'ailleurs ne diminue, si du moins on en excepte les premières semaines suivant l'opération. Alors s'est constituée une déficience pancréatique qui ne va plus varier, même après des années d'évolution. Ceci ressort nettement des chiffres ci-dessus.

III. - Glycosurie éventuelle, soit à l'état de jeûne, soit à l'état d'alimentation carnée, soit enfin à l'état d'alimentation carnée suppléée.

De nos quatre chiens personnels, deux seulement sont devenus glycosuriques, le n° 7 au bout de trente jours, le n° 8 au bout de sept jours.

A ces deux chiens, seul le processus uncinatus avait été laissé en place.

Chez les n° 2 et 3, au contraire, pas de glycosurie, malgré trois ans de dégénérescence pancréatique. Chez eux, une large portion de la queue avait été laissée en place en même temps que le processus uncinatus.

En réalité, le chien n° 2 a parfois présenté des traces de matières réductrices dans ses urines, sans plus, de façon tout à fait épisodique, d'ailleurs sans aggravation avec le temps, et sans correspondance non plus avec des alimentations plus ou moins abondantes. Certains essais ont été faits par exemple avec 1 kg de viande, 300 g de pancréas et 4 morceaux de sucre, sans qu'aucune trace n'ait été décelée dans les urines.

Chez le chien n° 3, aucune trace n'a jamais été décelée.

Chez le chien n° 7, la glycosurie dans l'ensemble, d'abord plus tardive que chez le chien n° 8 (un mois au lieu de cinq jours), a été plus légère et a toujours cédé au jeûne, à condition que celui-ci fût assez prolongé, prouvant ainsi son caractère de glycosurie alimentaire, et ce caractère a persisté jusqu'à la mort de l'animal (voir tableau ci-contre).

Date	Insuline	Glycosurie par jour	Alimentation
11-10-56 ...	6	47,5	1 kg viande + 300 g pancréas
12-10-56 ...	3	67,5	id.
13-10-56 ...	5	58,5	id.
14-10-56 ...	0	1,5	jeûne
15-10-56 ...	0	19	id.
16-10-56 ...	0	17	id.
17-10-56 ...	0	5,7	id.
18-10-56 ...	0	traces	id.
19-10-56 ...	0	0	id.
20-10-56 ...	0	0	id.

Mais tout en restant alimentaire, c'est-à-dire disparaissant aux périodes de jeûne, comme vient d'en faire foi le tableau ci-contre qui se rapporte aux derniers jours de vie de l'animal, cette glycosurie s'est, dans l'ensemble aggravée avec le temps. C'est ainsi que, sous une même alimentation de 1 kg de viande, elle était inconstante, de quelques grammes dans les quinze premiers jours, tandis qu'elle atteignait 10 à 20 g par jour trois mois plus tard, sous 2 à 4 unités d'insuline. Ajoutons enfin que l'adjonction de pancréas à cette alimentation de 1 kg de viande augmentait dans de fortes proportions cette glycosurie. C'est ainsi que dans cette même période de trois mois après l'opération et près de sa mort, l'adjonction de 300 g de pancréas cru sous 4 unités d'insuline, faisait passer la glycosurie d'une moyenne de 13 g à une moyenne de 57 g sous 5 unités d'insuline.

Chez le chien n° 8, la glycosurie, beaucoup plus précoce, a été plus sévère, baissant légèrement à l'état de jeûne assez prolongé, mais de toute façon persistante, marquant bien, par ce fait, qu'il ne s'agissait plus simplement d'une glycosurie alimentaire mais permanente et de dénutrition. Plus rapidement que chez le chien n° 7, elle a nécessité une insulinothérapie.

Le jeûne, en effet, n'a jamais amené chez ce chien une disparition complète du sucre, même après des jeûnes d'une quinzaine de jours. La glycosurie baissait certes, par exemple d'une cinquantaine de grammes à une dizaine de grammes par jour deux à trois mois après l'opération sans aucune insulinothérapie, ou encore d'une vingtaine de grammes à quelques grammes par jour sous une insulinothérapie de 10 unités quelques mois plus tard, mais, rétablissons-le, jeûne, même prolongé, ne faisait pas disparaître cette glycosurie.

Sous une alimentation carnée seule d'autre part, cette glycosurie était d'une trentaine de grammes dans le mois

suivant l'opération, sans insuline, et augmenta par la suite, nécessitant des doses progressivement croissantes d'insuline. Là encore, comme chez le chien n° 7, l'adjonction de pancréas ou de pancréatine augmentait beaucoup cette glycosurie. Ce fait a été remarqué à plusieurs reprises, par exemple en février 1957, soit trois mois après l'opération, la glycosurie, qui était de 39 g en moyenne sous 1 kg de viande et sous 6 unités d'insuline, passa à 66 g, toujours sous 6 unités d'insuline, après adjonction de 100 g de pancréatine. Un mois plus tard, l'adjonction de 150 g de pancréas cru sous 16 unités d'insuline faisait passer la glycosurie de 6 g. à 48 g sous 14,5 unités d'insuline. Cette période, particulièrement instructive, est consignée dans le tableau ci-dessous, qui rassemblera en même temps les données se rapportant à l'azoturie et au rapport D/N.

Dates	Insuline	D	N	D/N	Alimentation
19-3-57..	16	5,8	14.4	0,4	1 kg de viande
20-3-57..	16	2,5	15,2	0,1	»
21-3-57..	13	2,6	15,1	0,2	»
22-3-57..	16	7,6	25	0,3	1 kg + 50 g pancréas
23-3-57..	16	13,8	24,3	0,5	1 kg + 100 g pancréas
24-3-57..	12	41,2	25,1	1,6	1 kg + 150 g pancréas
25-3-57..	12	71,8	33,2	2,1	»
26-3-57..	16	48	34,4	1,4	»
27-3-57..	18	33,1	28,6	1,1	»
28-3-57..	22	101,4	32,8	3,1	»
29-3-57..	24	21	26,3	0,8	»
30-3-57..	30	22,8	24,5	0,9	»
31-3-57..	30	10,3	33,8	0,3	»

Adjonction de pancréas cru à l'alimentation.

Effets sur la glycosurie et l'azoturie.

(Chien n° 8 - Mars 1957.)

IV. - **Azoturie de ces chiens, soit à l'état de jeûne, soit à l'état d'alimentation carnée simple, soit enfin à l'état d'alimentation carnée suppléée.**

Commençons par les chiens chez lesquels une glycosurie a été constatée (chiens 7 et 8).

1° **Chien n° 7 :**

a) *Au jeûne.*

Pas de mesures à l'état normal, mais des mesures en état d'insuffisance pancréatique externe. En juillet 1956, un mois environ après l'opération, azoturie quotidienne de 6 g en moyenne sur cinq jours. En octobre 1956, l'azoturie était de 10 g environ dans les mêmes conditions.

b) *Sous 1 kg de viande seule.*

Des mesures à l'état normal avaient donné des moyennes quotidiennes de 25 g environ sur une période de quinze jours, et de 30 g dans une deuxième série de mesures portant sur trois semaines, ou encore de 28,7 g sur une période d'un mois et demi. Cette azoturie était passée à 24 g environ, à peu près deux mois après l'opération et sous une très légère glycosurie, sans insuline, et à 22 g trois mois plus tard, alors que la glycosurie atteignait en moyenne une douzaine de grammes, sous quelques unités d'insuline.

c) *Sous une alimentation carnée suppléée.*

Aucune mesure n'a été faite.

2° **Chien n° 8 :**

a) *Au jeûne.*

A l'état normal, azoturie de 4 g environ, quotidiennement. En janvier 1957, elle est de 5,5 g en moyenne, alors que la glycosurie quotidienne est de 11 g environ, sans insuline (durée du jeûne, quatorze jours). En mai 1957,

ces mêmes moyennes étaient de 4,80 g pour l'azoturie et de 10,60 g pour la glycosurie, sous une insulinothérapie de 5 unités en moyenne (durée quinze jours).

b) *Sous* 1 *kg de viande seule.*

Des mesures à l'état normal donnent une moyenne de 30 g environ d'azoturie; cette moyenne devient 19,6 g pour une glycosurie moyenne de 25 g et sans insuline en décembre 1956, 19,3 pour une glycosurie de 52,6 g, sous 6 unités d'insuline en février 1957, de 17,5 g pour une glycosurie de 11,8 g et sous 16 unités en mars 1957.

c) *Sous* 1 *kg de viande et* 150 *g de pancréas.*

Azoturie de 29,90 g pour une glycosurie de 51,6 g et une insulinothérapie moyenne de 12 unités environ en février 1957, de 30,50 g pour une glycosurie de 44,50 g et une insulinothérapie moyenne de 20 unités en mars 1957, de 30,80 g pour une glycosurie de 13,20 g et une insulinothérapie moyenne de 30 unités en juin 1957.

Terminons par les chiens qui n'ont pas présenté de glycosurie, c'est-à-dire les chiens n° 2 et 3.

3° **Chien n° 2 :**

a) *Au jeûne.*

A l'état normal, azoturie totale quotidienne de 7,3 g, mesurée sur une période de dix-huit jours.

Pancréatectomie partielle en mars 1954, deux mois après, azoturie totale quotidienne de 5,4 g sur une période de vingt jours.

Vingt-six mois après l'opération, 3,3 g sur une période de six jours.

Trente-deux mois après l'opération, moyenne de 4,3 g sur une période de six jours.

Trente-quatre mois après l'opération, moyenne de 4,4 g sur onze jours.

Trente-six mois enfin après l'opération, moyenne de 5,4 g sur huit jours.

b) *Sous* 1 *kg de viande seule.*

Pas de mesures à l'état normal.

Vingt-six mois après l'opération, azoturie de 16,6 g, sur deux jours.

Et trente-deux mois après l'opération, azoturie de 18,6 g, sur sept jours.

c) *Sous* 1 *kg de viande avec suppléance pancréatique.*

Cette suppléance pancréatique a été réalisée chez ce chien de façon variable allant de 50 g de poudre de pancréas, jusqu'à 100 g de poudre, plus 100 g de pancréas cru. C'est sous ces conditions que, dans une période allant de mars à avril 1957, sur une durée de treize jours, l'on a constaté une azoturie moyenne quotidienne de 36,9 g, le chien étant en légère prise de poids, de 18,100 kg à 18,900 kg.

On peut aussi relever, en juin 1957, sous 1 kg de viande et 300 g de pancréas, une moyenne de 37 g sur huit jours, en période de prise de poids de 17,500 kg à 18,400 kg.

4° **Chien n° 3 :**

a) *Au jeûne.*

A l'état normal, azoturie totale quotidienne moyenne de 2,9 g, sur dix jours.

Un mois après l'opération, azoturie quotidienne moyenne de 2,2 g, sur vingt jours.

Vingt-quatre mois après l'opération, azoturie quotidienne moyenne de 3,2 g, sur sept jours.

Trente mois après l'opération, 4,9 g sur six jours.

Et trente-sept mois après l'opération, moyenne de 3,9 g, sur onze jours.

b) *Sous* 1 *kg de viande seule.*

Pas de mesures à l'état normal.

Vingt-quatre mois après l'opération, azoturie moyenne quotidienne de 24,2 g, sur cinq jours, et de 17,6 g, sur huit jours.

Trente mois après l'opération, moyenne de 20,1 g, sur sept jours.

Trente-six mois après l'opération enfin, moyenne de 20,1 g, sur dix jours.

c) *Sous* 1 *kg de viande suppléée.*

On peut relever par exemple en janvier 1956, soit dix-neuf mois après l'opération, sous 1 kg de viande avec 300 g de pancréas, une moyenne de 21,7 g, sur une période de quatre jours. Et enfin, en mars 1957, soit trois ans après son opération, sur une période de douze jours, avec une alimentation de 1 kg de viande et 50 g de pancréas, en équilibre de poids de 23,2 à 23,4 kg, avec une moyenne de 32 g.

V. - **Rapport D/N dans ces conditions.**

Ces rapports ont été calculés sur les azoturies et glycosuries quotidiennes, compte tenue des précisions et des remarques faites précédemment au chapitre des techniques et protocoles.

Voici les chiffres qui ont été trouvés dans ces conditions, chiffres surtout nombreux et démonstratifs chez le chien n° 8, dont nous décrirons en détail quelques périodes.

a) *A l'état de jeûne.*

En janvier 1957, les chiffres ont varié de 1,4 à 2,5, avec une moyenne générale de 1,9 sur une période de quinze jours, sans insuline. En mai 1957, le rapport a varié de 0,2 à 11,6 avec une moyenne de 2,2, sur une période de seize jours, avec de 0 à 10 unités d'insuline. Enfin de 2,2 à 3,9, avec une moyenne de 2,9, en juin 1957, sur quatre jours, sans insuline.

b) *Sous 1 kg de viande seule.*

Variations de 1,1 à 1,7 en décembre 1956, avec une moyenne de 1,3, sur quatre jours, sans insuline. En février 1957, de 0,7 à 3,4, avec une moyenne de 2, sur sept jours, sous 6 unités d'insuline, et enfin de 0,1 à 1,4, avec une moyenne de 0,5, en mars 1957, sur cinq jours, sous 16 unités d'insuline.

c) *Sous 1 kg de viande avec suppléance pancréatique.*

Variations de 0,7 à 2,7 avec une moyenne de 1,7 en février 1957, avec 150 g de pancréatine sur une période de dix-sept jours et sous une insulinothérapie ayant varié de 6 à 14 unités;

— Variations de 0,6 à 2,3 avec une moyenne de 1,4 en mai 1957, avec 150 g de pancréas cru sur une période de sept jours et sous une insulinothérapie ayant varié de 12 à 24 unités;

— Variations de 0,2 à 3,1 avec une moyenne de 1 dans une nouvelle période du mois de mars et d'avril 1957, de vingt jours, sous une insulinothérapie ayant varié de 8 à 35 unités;

— Variations de 0,2 à 0,8 avec une moyenne de 0,4 en juin 1957 avec 150 g de pancréas cru, sur cinq jours, et une insulinothérapie de 30 unités;

— Enfin, variations de 0,8 à 2,1 avec une moyenne de 1,5 en fin juillet 1957, sur huit jours, sous une insulinothérapie de 12 unités.

VI. - **Dégénérescence du pancréas.**

a) **Chien n° 2 :**

Les contrôles laparotomiques successifs, ainsi que les différents actes opératoires et enfin la dissection terminale, ont déjà été rapportés dans l'observation page 39. Notre propos n'est pas, dans cette thèse, de détailler ces divers examens anatomiques et histologiques, lesquels ont déjà été rapportés en partie dans la thèse de GERST [5] et seront complétés, plus tard, dans le travail d'un de nos camarades de laboratoire. Mais nous pouvons donner ici, parallèlement aux résultats de physiologie, objets de notre thèse, les indications générales suivantes :

C'est tout d'abord que, malgré la pancréatectomie subtotale du début, complétée par des résections glandulaires successives n'ayant en définitive laissé qu'un petit nodule de 2 à 3 g au maximum, aucun diabète n'est apparu malgré les trois ans d'évolution, même aucune glycosurie légère et transitoire. Dans ces vestiges glandulaires, de façon générale très atrophiés, sclérosés et durs, on a assisté à la disparition de la généralité du tissu acineux, mis à part quelques infimes nodules de cellules ayant gardé l'aspect de cellules à zymogènes, qui nous ont paru être des petits nodules de régénération à partir de débris canalaires, mais qui ne représentaient de toutes façons qu'une glande véritablement infime. Par contre, tous ces vestiges successivement enlevés, de même que l'ultime vestige restant, étaient relativement riches en nappes ou plages épithéliales plongées au sein d'un tissu scléreux, plages ou nappes tantôt peut-être en voie de dégénérescence, mais souvent aussi en apparence fonctionnelle, dans lesquelles il n'est

certes pas possible de reconnaître une disposition insulaire, mais que les considérations physiologiques comme les constatations cytologiques et histologiques concourent à en démontrer la nature endocrine.

b) **Chien n° 3 (1954) :**

Pour ce chien, qui est encore en expérience, nous ne pouvons fournir qu'un examen histologique datant de dix mois après l'intervention. Une biopsie du moignon montrait alors l'absence de tout tissu acineux et des plages, en général effilochées et de peu d'importance, de tissu épithélial au sein d'un tissu fibreux. On en trouvera des descriptions détaillées dans la thèse de Gerst [5].

c) **Chien n° 7 (1956) :**

Il s'agit, rappelons-le, d'un chien dont on avait extirpé toute la glande pancréatique hormis l'extrémité libre du processus uncinatus. Quatre mois après il mourait, le moignon pancréatique était infime. Il se repérait cependant grâce à sa disposition générale et grâce aussi à la persistance d'un nœud qui avait servi à sa ligature. Il était extrêmement atrophié, bien délimitable par transparence, d'une largeur de 1 cm, d'une longueur de 3 cm et d'une épaisseur de 2 ou 3 mésentères environ.

L'histologie montrait l'absence totale de parenchyme acineux et l'existence d'îlots de cellules épithéliales, que l'on doit, pour diverses raisons, considérer comme endocrines, et dont l'étude détaillée sera donnée dans un travail ultérieur.

d) **Chien n° 8 (1956) :**

Malgré une dégénérescence du processus uncinatus qui se développe depuis bientôt un an, aucun examen histologique du moignon n'a été pratiqué chez ce chien.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

SUR LES DONNEES DE BASE ET RESUME DES RESULTATS JUSQU'ICI OBTENUS

1° LE CONCEPT.

Il est tout d'abord bon de bien définir, après l'avoir déjà signalé au début de notre travail, le principe distinctif du diabète pancréatique expérimental que constitue ce que l'on a coutume de désigner sous le nom de « diabète de Sandmeyer ».

Il s'agit d'un diabète par pancréatectomie partielle certes, mais pas dans n'importe quelle pancréatectomie partielle, ni dans n'importe quelles circonstances évolutives, et ceci n'est en général pas assez pris en considération, bien que la chose ait été originellement soulignée par Sandmeyer [17] lui-même.

— *a*) Il ne s'agit pas d'un de ces diabètes, légers ou graves, survenant aussitôt après l'acte opératoire, à la seule condition qu'ait été déterminée une insuffisance absolue et valable en toutes circonstances d'alimentation ou de jeûne, soit une insuffisance relative pour une alimentation donnée seulement, comme on peut en réaliser par exemple en respectant une portion glandulaire telle

que la glycosurie n'apparaisse qu'après et sous une alimentation hydrocarbonée chargée. Toutes ces variétés de diabètes par pancréatectomies partielles diverses ne constituent, en aucun cas, le diabète de Sandmeyer.

— *b*) Il s'agit, ou plutôt il doit s'agir idéalement, car le diabètes de Sandmeyer est au moins autant une conception qu'une réalisation, d'un diabète survenant plus ou moins tardivement, dans des conditions opératoires originelles telles que l'état sécrétoire qui en résulte doit suffire, dans l'immédiat, à maintenir la glyco-régulation dans l'équilibre physiologique, de telle sorte que le diabète n'apparaisse qu'à la longue, sous l'influence d'une dégénérescence progressive de l'organe. Car telle était bien l'hypothèse de travail que Minkowski [10] avait énoncée et que Sandmeyer [17] avait reprise.

— *c*) Ce qui entraîne, enfin, comme corollaire, que la pancréatectomie partielle utilisée devra toujours comporter l'obstruction des voies excrétrices du moignon restant; toute autre pancréatectomie qui laisserait libre l'écoulement du suc, ne pouvant prétendre entraîner la dégénérescence glandulaire rétrograde qui constitue historiquement, comme nous venons de le voir, la base du diabète dit de Sandmeyer.

— *d*) Mais pas davantage il ne faudrait faire de cette dégénérescence la caractéristique unique du diabète de Sandmeyer, et l'on commettrait une égale erreur, au moins à nos yeux, en considérant comme diabètes de Sandmeyer, les divers diabètes qu'entraînent ou peuvent entraîner les techniques, connues ou à venir, provoquant la dégénérescence du parenchyme endocrine du pancréas; techniques variées d'ailleurs, aussi bien quant à leur nature (ligatures ou résections des canaux excréteurs, injections intra-canalaires de substances étrangères diverses, substances chimiques diverses ayant la propriété d'altérer sinon de

faire dégénérer le tissu exocrine, hormones aux effets du même ordre...), que quant à leurs mécanismes (dégénérescence rétrograde, inflammation, toxicité, surmenage...). Il n'y a pas un problème, mais autant de problèmes que de techniques, et il faut, au total, définir, pensons-nous, comme suit, le diabète de Sandmeyer, sur des bases à la fois théoriques et techniques qui se complètent :

Diabète survenant plus ou moins tardivement, après pancréatectomie partielle réalisant l'obstruction des canaux excréteurs du pancréas et réputée provoquant de ce fait une dégénérescence progressive du tissu glandulaire.

Du moins est-ce ainsi que le problème a été conçu à l'origine, et c'est la seule définition, pensons-nous, qu'il faut historiquement donner au diabète de Sandmeyer, en même temps que c'est bien le seul domaine qu'il faut expérimentalement lui réserver. Tout en remarquant qu'il est des circonstances expérimentales qu'il sera parfois bien difficile d'analyser, telles par exemple ces glycosuries survenant quelques semaines après l'opération, et à l'origine desquelles on pourrait tout aussi bien concevoir le surmenage alimentaire que la dégénérescence glandulaire proprement dite.

2° LA REALISATION.

a) Ses caractéristiques ainsi définies et ses limites fixées, le diabète de Sandmeyer, ou de Minkowski-Sandmeyer, acquiert une personnalité tranchée, mais il perd du même coup de sa fréquence. Car si l'on passe au crible de ces critères, toutes les glycosuries rencontrées après pancréatectomie partielle, bien peu, en vérité, peuvent être retenues.

— Minkowski [10], nous l'avons vu, a énoncé la théorie et imaginé le protocole opératoire, mais aucune de ses publications postérieures, au moins à notre connaissance, n'a apporté des résultats concluants.

— Thiroloix [18], dont nous avons cité le nom parmi bien d'autres, parce qu'il est parfois associé à celui de Sandmeyer dans la désignation de cette sorte de diabète, n'a en réalité réalisé par pancréatectomie partielle que des glycosuries précoces qui posent, nous l'avons bien souligné, un problème d'un autre ordre comportant une signification différente.

Et c'est bien cette même conclusion qui se dégage très généralement de l'étude des protocoles expérimentaux, se rapportant aux glycosuries par pancréatectomies partielles.

— Les publications de Sandmeyer [17] lui-même ne sont pas très fournies; et encore, les cinq observations que nous avons rapportées de lui ne sont-elles pas toutes du même type ni de la même importance.

Dans la première partie de sa publication de 1895, le chien n° 1 n'est pas indiscutable et ne peut, à notre avis, être retenu pour certain, car si la glycosurie ne devint véritablement importante que quatre mois après l'opération, elle était tout de même apparue dès les premiers jours, en même temps que l'alimentation, interrompue par l'opération, était reprise. Le chien n° 2 est plus probant, la glycosurie n'apparaissant qu'au quarante-septième jour.

Quant aux trois chiens de la seconde partie de sa publication de 1895, ils ne nous paraissent pas correspondre aux critères proposés, les glycosuries se produisant dans des conditions que Sandmeyer [17] lui-même déclarait différentes.

— Nous-mêmes avons rapporté ci-dessus 15 observations de chiens dont 10 correspondent exactement au protocole opératoire du diabète de Sandmeyer, c'est-à-dire pancréatectomies partielles entraînant l'obstruction des voies excrétrices de l'organe, les 5 autres, qui relèvent des ligatures-résections canalaires, n'étant citées qu'en complé-

ment jugé utile à l'analyse des phénomènes de dégénérescence pancréatique.

Ces 10 observations concernent : Joseph, Arthur, n° 164, n° 108, n° 109, n° 1, n° 2, n° 3 ,n° 7, n° 8, et se sont déroulées respectivement sur : quatorze mois, neuf mois, sept mois, un mois, dix mois, treize mois, quarante-deux mois, quatre mois, douze mois.

La pancréatectomie partielle avait respectivement laissé en place :

— Des portions plus ou moins grandes du processus uncinatus chez Joseph, Arthur, n° 7 et n° 8.

— Des portions plus ou moins grandes de la queue chez n° 164, n° 108, n° 109 et n° 1.

— La queue et le processus uncinatus chez les n° 2 et n° 3.

Si à la rigueur nous devons en écarter le n° 108, dont la trop courte durée d'observation l'exclut sans doute *a priori* du cadre, il nous reste 9 observations indiscutables dans leurs bases, et se déroulant sur une durée d'observation de quatre mois à quarante-deux mois.

4 d'entre elles seulement, ont comporté un diabète :

— Le n° 8, dès les premiers jours après l'opération, donc dans des conditions qui correspondent peu à ce que nous avons défini.

— Le n° 7, après un mois, donc dans des conditions qu'on peut dire limites, comme pour le chien n° 2 de Sandmeyer [17].

— Arthur, au bout de cinq mois; Joseph, au bout de neuf mois, donc dans des conditions requises optima.

De l'ensemble des publications donc, peu de cas peuvent être retenus. Ce sont :

— De façon douteuse :

— le chien n° 2 de SANDMEYER (publication de 1895, première partie) ;

— le chien n° 7 de notre travail.

— De façon certaine : les chiens Arthur et Joseph, provenant de notre étude.

3° LES RESULTATS.

Comme nous l'avons déjà fait, nous traiterons de ceux-ci dans plusieurs chapitres.

1° Les troubles de l'état général et les troubles digestifs.

2° Les troubles de la glycorégulation : glycosurie, glycémie, D/N.

3° Les troubles de l'absorption azotée.

4° L'involution du parenchyme pancréatique.

1° Les troubles de l'état général et les troubles digestifs.

Ce sont ceux, depuis longtemps classiques, de l'insuffisance pancréatique externe.

— Amaigrissement précoce, important et progressif, qui entraînerait inéluctablement la mort, au bout de quelques mois tout au plus, même avec de très importantes alimentations.

— Apparition, à la longue, de troubles cutanés et des phanères, avec des alopécies plus ou moins étendues, et des infections cutanées terminales.

— Selles volumineuses, pâteuses, informes ou liquides, où les trois catégories d'aliments se reconnaissent non digérées; les amylacées et les graisses paraissent être, à ce point de vue, les plus mal supportées; d'où l'habitude que nous avons prise de nourrir ces chiens avec de la viande seulement.

L'apparition supplémentaire d'un état diabétique (c'est-à-dire la constitution d'un diabète de Sandmeyer), ne modifie pas, ni ne paraît globalement aggraver les troubles digestifs... lesquels cèdent toujours et de façon presque parfaite à l'adjonction suffisante d'une opothérapie pancréatique externe : suc pancréatique, pancréas cru, ou pancréatine en poudre.

Par contre, l'insulinothérapie est, de son côté, indispensable, au moins dans le cas de glycosuries assez importantes, pour que l'amaigrissement puisse être freiné dans sa totalité.

2. **Les troubles de la glyco-régulation :**

Glycosurie, glycémie, D/N.

C'est l'étude de ces troubles qui constitue la partie fondamentale de notre travail. Aussi ces troubles ont-ils été détaillés autant que possible dans le compte rendu précédent concernant les travaux antérieurs et nos propres observations.

a) *La glycosurie.*

Elle apparaît plus ou moins tardivement; et nous devons, par définition, écarter du cadre du diabète de Sandmeyer les glycosuries qui surviennent précocement après l'opération : nous nous sommes bien expliqués sur ce point. Aussi ne nous est-il resté, nous l'avons vu à un précédent alinéa, que 4 cas. Voici ce que nous pouvons transmettre de ces 4 cas :

— Date d'apparition :

Quarante-sept jours après l'opération chez le chien n° 2 de Sandmeyer;

Un mois après l'opération chez notre chien n° 7;

Cinq mois et neuf mois après l'opération chez nos chiens Joseph et Arthur, qui représentent le véritable diabète de Sandmeyer.

Chez tous les autres chiens, nous n'avons pu obtenir de glycosuries, même après des mois et des années d'observation. Il est vrai que le moignon glandulaire laissé en place était très variable, d'importance et de topographie... ce qui introduit plusieurs facteurs déterminants dans l'étude du phénomène. Il s'en dégage néanmoins une notion, assez paradoxale parfois, touchant à la non-existence de l'état diabétique, malgré une atrophie véritablement extrême du moignon. Nous n'avons pu mener cette étude jusqu'au bout; mais elle n'est pas perdue de vue et fera l'objet de publications ultérieures.

— Importance et avenir :

Chien n° 2 de Sandmeyer : de quelques grammes et inconstante pendant un an, puis permanente mais à peine plus forte, enfin permanente et atteignant de quelques grammes à quelques dizaines de grammes dans les huit mois suivants, pour baisser brusquement et même disparaître pendant une journée, dans les quatre derniers jours, alors que le chien, cachectique, mangeait moins.

Notre chien n° 7 : aggravation assez rapide nécessitant l'insuline dès le deuxième mois après l'opération, soit un mois après le début du diabète, glycosurie atteignant dès cette époque une trentaine de grammes par jour. Aggravation encore dans les mois suivants.

Joseph : glycosurie variable et inconstante pendant quelque six mois, variant beaucoup avec l'alimentation et suivant les jours, souvent absente; puis aggravation progressive avec le temps.

Arthur : aggravation progressive également, et nécessitant à son tour l'insulinothérapie.

Il semble donc bien qu'avec le temps la glycosurie s'aggrave.

— Influence de l'alimentation :

Chez le chien n° 2 de SANDMEYER comme chez les nôtres, la glycosurie s'est toujours montrée sensible à l'alimentation : d'autant plus forte que l'alimentation était plus importante : soit en alimentation purement carnée mais d'abondance plus grande, soit en alimentation mixte avec adjonction de substances glucidiques. Et peut-être la baisse ou même la disparition de la glycosurie pendant un jour, au stade terminal de son évolution, chez le chien n° 2 de SANDMEYER, n'est-elle qu'une application de cette notion.

L'effet du jeûne entre dans ce même chapitre : nous pouvons dire que nos 3 chiens ont toujours présenté des glycosuries sensibles au jeûne, c'est-à-dire diminuant sous son effet, disparaissant même souvent complètement pendant longtemps, les glycosuries constituant alors des glycosuries purement alimentaires; ne disparaissant plus totalement par la suite, mais diminuant toujours.

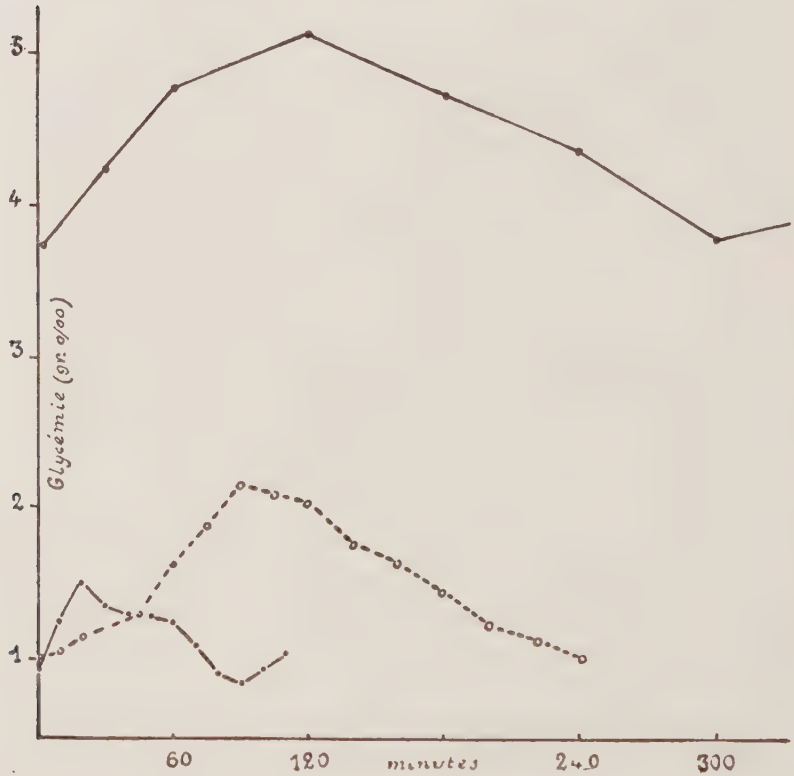
— Influence de l'opothérapie pancréatique :

Nous-mêmes, comme SANDMEYER [17], avons noté la franche augmentation de la glycosurie sous son influence. Nous en avons rapporté quelques chiffres au cours des observations, nous en extrayons quelques cas dans le tableau particulièrement démonstratif que l'on trouvera page 53.

Il était normal, en effet, de prévoir que l'opothérapie pancréatique devait accroître la glycosurie, au moins par la seule raison qu'elle permettait l'absorption d'amples quantités d'aliments, cette opothérapie permettant par exemple de parfaire une absorption azotée, c'est-à-dire d'acquérir un gain de 35 à 50 %. Mais on est parfois frappé (et le tableau a été dressé dans ce but) par un accroissement de la glycosurie hors de cette proportion. C'est là

un nouveau problème, peut-être plein d'intérêt, que nous avons encore insuffisamment abordé, pour nous permettre des conclusions ou même des suggestions, mais qui n'est pas oublié dans les travaux actuels du laboratoire.

b) *La glycémie.*



Tolérance au glucose
(30 g de glucose dans 100 cm³ d'eau)
au cours du diabète de Sandmeyer
(chien Joseph)

———. A l'état normal, avant l'opération.

..... Au début de la glycosurie, neuf mois après la pancréatectomie partielle.

———. Sept mois plus tard, soit seize mois après l'intervention.

Seul le chien Joseph peut nous fournir quelques données à ce sujet.

Chez ce chien, la glycémie post-prandiale a monté au point de dépasser le seuil rénal, et ceci est conforme à tout ce que l'on sait de la glycémie après pancréatectomie; nous ne saurions préciser avec certitude si le seuil lui-même a monté dans les mêmes circonstances.

Quant à la glycémie basale, c'est-à-dire celle du matin à jeun, elle est pendant longtemps restée normale, seules les glycémies post-prandiales prenant progressivement plus de hauteur et plutôt plus d'ampleur avec le temps (se reporter aux courbes du chien Joseph, p. 70). Cette période correspond aux glycosuries purement alimentaires.

Puis la glycémie basale a monté à son tour, atteignant plus de 3 g, et, en même temps, les glycosuries devenaient permanentes.

c) *D/N.*

L'observation n° 2 (1895) de Sandmeyer comporte de nombreux dosages simultanés du sucre et de l'N dans l'urine, avec calcul du rapport D/N; nous avons déjà rapporté ces chiffres, que nous pouvons résumer en disant qu'ils oscillent entre 0,07 et 3,23.

Pour ce qui est des résultats inédits que nous rapportons nous-mêmes, précisons qu'aucune mesure de cet ordre n'a été effectuée chez les chiens Arthur et Joseph. Chez le chien n° 7, par contre, nous pouvons faire état d'un certain nombre de mesures qui ont oscillé de 0 à 1,1 sous 1 kg de viande, et de 0 à 1,9 en état de jeûne.

Nous ajouterons aussi les résultats obtenus chez le chien n° 8, qui, rappelons-le, correspond au même protocole opératoire, mais a présenté une glycosurie immédiate. Chez lui, nous pouvons nous fonder sur des mesures ayant porté

sur plusieurs mois; nous avons relevé, dans ce cas, des valeurs extrêmement variables :

— De 0,2 à 3,9 (et même, un jour, à 11,6) à l'état de jeûne;

— De 0,1 à 3,4 sous 1 kg de viande;

— De 0,2 à 3,1 sous 1 kg de viande et 300 g de pancréas cru.

Insuline	D	N	D/N
13	54	31	1,7
21	52	29	1,7
23	24	28	0,8
21	32	30	1
27	22	26	0,8
23	24	33	0,7
35	9	29	0,3

Rapport D/N

(chien n° 8, mars-avril 1957
1 kg de viande, plus 150 g de pancréas)

Chaque alignement horizontal contient les moyennes calculées sur trois jours consécutifs.

Insuline	D	N	D/N
22	101,4	32,8	3,1
30	10,3	33,8	0,3

Rapport D/N

(chien n° 8, mars-avril 1957
1 kg de viande, plus 150 g de pancréas)

Exemples de chiffres quotidiens extrêmes à quatre jours d'intervalle.

Contrairement donc à ce qu'il est souvent écrit dans les traités classiques, le rapport D/N, au moins dans ces cas de pancréatectomies partielles, est loin d'être fixe, et en

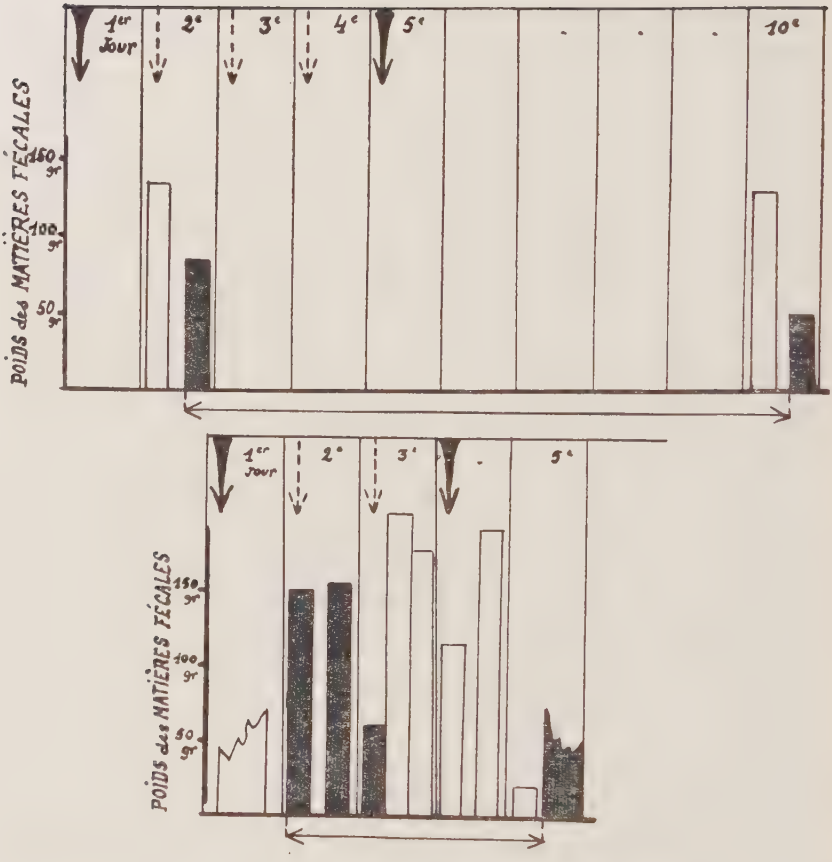
général plus bas qu'il n'est dit. Ces variations suggèrent et demanderaient un certain nombre de remarques. On a parfois objecté qu'il pourrait se faire que l'élimination azotée ne se fasse pas avec la même rapidité que l'élimination glucidique, d'où il s'ensuivrait que, dans le rapport ainsi journellement calculé, la comparaison se ferait en réalité entre des éliminations de dates différentes. En calculant sur trois jours, une pareille objection semble devoir être écartée; or même dans ces conditions les rapports varient encore de 1,3 à 3,1 à l'état de jeûne; de 0,2 à 2,7 sous 1 kg de viande; de 0,3 à 2,4 sous 1 kg de viande et 150 g de pancréas. Cette variabilité suggère bien des réflexions, qui demandent toutefois à être complétées et qui, pour cette raison, ne seront qu'ultérieurement exposées. Dans le tableau page 72, nous avons rapporté une période particulièrement démonstrative, où nous avons compris, dans chaque alignement horizontal, les valeurs calculées sur trois jours, avec, en-dessous du tableau, deux valeurs extrêmes trouvées, lors de deux jours différents, à quatre jours d'intervalle.

3. Les troubles de l'absorption azotée.

Nous avons déjà signalé ci-dessus les perturbations apportées dans les selles par la pancréatectomie partielle avec occlusion des canaux excréteurs, particulièrement en ce qui concerne la digestion de la viande.

a) Nous voudrions, ici, rassembler des mesures qui ont cherché à fixer l'absorption intestinale des matériaux azotés dans ces conditions, c'est-à-dire le rapport de l'N absorbé par la muqueuse intestinale à l'N ingéré, suivant les circonstances expérimentales et les protocoles des mesures qui ont été précisés.

Pour ce qui est de nos recherches, rappelons tout d'abord que de nombreuses mesures ont été faites sur l'animal normal avant toute intervention :



MESURE DE L'ABSORPTION AZOTÉE

chien N°8/1956

Repas coloré . Repas non coloré — Selle colorée . Selle non colorée — Période pendant laquelle les selles ont été recueillies et les analyses effectuées

En haut : A l'état normal (du 5 au 14 novembre 1956).
Ingestion alimentaire : 130,3 g d'N. — Excrétion fécale : 6,1 g d'N.
Absorption intestinale : 130,3 — 6,1 g = **95** % de l'ingestion.

En bas : En état d'insuffisance pancréatique externe
(du 4 au 8 février 1957)

Ingestion alimentaire : 104,4 g d'N — Excrétion fécale : 42,3 g d'N.
Absorption intestinale : 104,4 — 42,3 g = **60** % de l'ingestion.

— Chez le n° 164 (1941) : 93 à 95 % sous 300 g de viande.

— Chez le n° 7 (1956) : 94, 98, 97, 96, 97 % sous 1 kg de viande.

— Chez le n° 8 (1956) : 93, 96, 95, 95% sous 1 kg de viande.

Ce qui nous paraît permettre de conclure à une absorption normale de 95 % en moyenne, quelle que soit l'importance de l'alimentation.

Ajoutons ensuite qu'après pancréatectomie partielle, nous ne disposons que des mesures faites à long terme chez le chien n° 8, qu'à cause de sa glycosurie précoce, on ne peut qu'avec certaines réserves assimiler à un diabète de Sandmeyer :

— Absorption de 60 %, deux mois après l'opération, sous 1 kg de viande et insulinothérapie.

— Absorption de 40 %, sept mois après l'opération, sous 120 g de viande et sans insuline, valeur relativement aberrante, dans une période, il est vrai, où le chien était pré-cachectique et depuis longtemps à un régime très réduit (quelques centaines de grammes au lieu de 1 kg).

Les autres chiffres en notre possession ne concernent plus le diabète de Sandmeyer, mais seulement des états d'insuffisance pancréatique externe après pancréatectomie partielle. Il nous paraît tout de même opportun de les grouper ici, au moins à titre de comparaison, d'où l'on pourra conclure que l'état diabétique surajouté ne paraît pas influencer l'absorption azotée :

— Chez le n° 2 (1954) : absorption de 60 à 61 %, trente-quatre mois après l'opération, sous 1 kg de viande.

— Chez le n° 3 (1954) : absorption de 67, 71 et 72 %, vingt-neuf mois après l'opération, sous 1 kg de viande.

Il est bon d'en rapprocher les mesures trouvées dans la littérature.

Pour ce qui est de l'état normal, nous disposons de pas mal de mesures qui concordent pour fixer l'absorption normale à 95 % en moyenne : 88 à 98 % chez 2 chiens de Pratt, Lamson et Marks [12], au cours de repas mixtes; 95 à 98 % chez 2 chiens de Licht et Wagner [8], sous repas mixte; 92 à 97 % chez 20 chiens de Rally, Rubin et Present [14], toujours sous des repas mixtes; 95 à 98 % chez le chien n° 1 de Rosenberg [15] enfin, dans les mêmes conditions...

Pour ce qui est, non plus de l'état normal, mais de l'état qui accompagne le diabète de Sandmeyer, nous ne connaissons que le cas du chien n° 2 de Sandmeyer lui-même, qui n'est d'ailleurs, nous l'avons vu, qu'un exemple à la limite; les chiffres publiés vont de 70 % à 55 % (août et octobre 1893) [17].

Pour comparaison, et comme nous l'avons fait pour nos propres résultats, rapportons quelques chiffres concernant des états opératoires du même ordre mais n'ayant pas entraîné de glycosurie; nous ne rapportons, bien entendu, que ceux qui nous ont paru valables, c'est-à-dire conformes aux desiderata d'opération, de prélèvements et de dosages que nous avons par ailleurs exposés. Ces indications restantes sont très rares en fait, et encore celles que nous publions sont-elles sujettes à certaines réserves, car elles se rapportent à des périodes très proches de l'acte opératoire, donc en dehors des critères optima que nous avons précédemment rappelés.

— Abelmann [1], chien n° 4, processus uncinatus seul restant : 75 %, treize jours après l'opération et sous 1 kg de viande; 41 %, vingt-huit jours après l'opération, sous 500 g de viande.

— Chien n° 5, même protocole opératoire : 83 %, dix-neuf jours après l'opération et sous 500 g de viande.

Les autres références retenues ne concernent que des états voisins, ou en une certaine mesure seulement assimilables :

— Abelmann [1], chien n° 2, pancréatectomie totale : 53 %, sept jours après l'opération et en état de diabète sous une alimentation mixte.

— Licht et Wagner [8], chiens n° 1 et n° 2, pancréatectomie totale : 45 à 52 %, de trois à douze jours après l'opération et en état de diabète sous un repas mixte.

Et enfin, concernant non plus des exérèses mais des ligatures canalaires contrôlées comme réussies, et en nous limitant aux observations d'assez longue durée :

— Rosenberg [15], chien n° 3 : 74 à 65 %, de deux mois à onze mois après l'opération, et sous une alimentation mixte.

Au total, les chiffres dont on dispose sont en réalité, et de façon étonnante, peu nombreux, et encore plus rares en ce qui concerne le diabète de Sandmeyer lui-même. Les indications elles-mêmes, que nous avons rapportées après les avoir passées au crible de certaines notions de base, appellent elles-mêmes certaines réserves, et mériteraient encore un exposé détaillé et des expériences complémentaires. Celles-ci sont en train d'ailleurs, et celui-là, ne faisant pas l'objet exact de notre thèse, ne sera pas développé ici davantage qu'il n'a été annoncé ou suggéré chemin faisant.

Disons seulement qu'il nous paraît possible de conclure que l'absorption azotée, qui est de 95 % à l'état normal, est de 60 % environ et en moyenne, au cours du diabète de Sandmeyer. (voir tableau p. 74).

b) Il est possible aussi d'envisager cette étude de l'absorption azotée, non plus en cherchant à se rendre compte de la différence qui existe entre l'N ingéré et l'N déféqué, ce qui doit correspondre à l'azote absorbé (au sens physiologique de « l'absorption intestinale »), mais en mesurant directement et simplement l'excrétion de l'N urinaire dans les conditions données. C'est une autre façon d'aborder le problème certes, et nous avons déjà, chemin faisant, donné quelques indications là-dessus : façon techniquement beaucoup plus simple, mais beaucoup plus complexe d'interprétation, car l'azoturie est une résultante de bien d'autres facteurs que la simple absorption intestinale; mais le but de notre thèse n'est pas là, et les développements que cette question mérite, déjà amorcés dans la thèse de notre camarade Demé [4], seront repris dans un travail ultérieur. Nous nous bornerons à rassembler ici les quelques chiffres nouveaux recueillis au cours de nos recherches et pour les détails desquels nous prions le lecteur de se reporter au chapitre des observations :

— A l'état normal, et sous 1 kg de viande de cheval, azoturies moyennes quotidiennes de :

  — N° 7 (1956) : 24,3 - 30,5 - 28,7 g;

  — N° 8 (1956) : 30 g.

— A l'état de diabète de Sandmeyer :

  — N° 7 (1956) : 19,6 - 19,3 - 17,5 g.

  en ajoutant comme éléments de comparaison, les chiffres suivants qui se rapportent en réalité, comme nous l'avons déjà signalé, à des états simplement voisins :

— A l'état de diabète post-opératoire immédiat :

  — N° 8 (1956) : 23,6 - 22,4 g.

— Ce même état opératoire mais sans diabète :

  — N° 2 (1954) : 16,6 - 19,4 - 20,1 g.

— N° 3 (1954) : 20,4 - 20,1 g.

Ces chiffres suggèrent sans doute bien des réflexions. Nous ne faisons que les rapporter ici, en renvoyant à un travail ultérieur, rappelons-le.

4. L'involution du parenchyme pancréatique.

Il s'agit ici encore d'une question à proprement parler en dehors de ce que nous nous sommes fixés dans ce travail, qui est fondamentalement l'étude des troubles glycorégulateurs.

Mais elle n'y est pas étrangère non plus, puisque, dans l'idée de Sandmeyer [17], qui doit encore rester telle, elle se trouve impliquée dans la conception de ce diabète, qui se trouverait en être la conséquence.

C'est toute la très grande et très importante question de la dégénérescence du parenchyme pancréatique après occlusion des voies excrétrices. Notre prédécesseur Gerst a déjà fait le point il y a un an; et des études toujours en cours au laboratoire seront incessamment publiées.

Pour notre part, nous avons, chemin faisant, rapporté succinctement les résultats des examens histologiques au chapitre des observations. Nous nous bornerons encore ici à en esquisser le schéma qu'il nous semble possible d'établir en l'état actuel de nos connaissances; à savoir que, dans ces conditions, il se produit une atrophie progressive de l'organe, laquelle peut devenir extrême, et peut-être même totale quand il s'agit de fragments partiels de la glande; parallèlement le parenchyme exocrine dégénère et l'on peut tenir comme à peu près certain qu'il puisse arriver à disparaître à peu près intégralement... cette disposition terminale faisant suite à pas mal d'intrications entre les divers processus de dégénérescence et de régénération; quant au parenchyme endocrine, il subit lui aussi,

certes, les assauts des divers processus de destruction, mais nous n'avons jamais jusqu'ici noté sa disparition véritable et surtout totale.

Aussi la question posée est-elle loin d'être résolue. Mais nous n'en dirons pas davantage dans ce travail.

CONCLUSIONS

I. — On doit entendre par « diabète de Sandmeyer », un diabète survenant, chez le chien, tardivement, après pancréatectomie partielle réalisant l'occlusion des canaux excréteurs, et réputée, de ce fait, comme devant entraîner la dégénérescence progressive du moignon pancréatique restant.

II. — Les troubles digestifs qui en résultent sont ceux de toute insuffisance pancréatique externe; la coexistence de l'état diabétique ne les modifie ni ne les aggrave, mais rend, par contre, plus importante et plus rapide la déchéance de l'état général.

III. — La glycosurie est plus ou moins importante, et son aggravation plus ou moins rapide.

Simplement alimentaire au début et souvent inconstante, elle peut devenir permanente par la suite, en même temps que la glycémie de base, normale dans les premiers temps, se hausse à son tour.

Elle répond à l'alimentation, diminuant ou disparaissant sous l'effet d'une alimentation réduite ou du jeûne, augmentant dans les circonstances contraires.

L'adjonction de pancréas cru à l'alimentation augmente fortement cette glycosurie, parfois bien au-delà de ce que la seule augmentation de l'absorption intestinale laisserait prévoir.

Le rapport D/N n'est pas constant, la glycosurie effectuant de grandes variations, alors que l'azoturie reste à peu près la même.

IV. — L'absorption azotée intestinale résiduelle peut être fixée à 60 % environ et en moyenne.

V. — Le moignon pancréatique restant s'atrophie : le parenchyme exocrine arrive à disparaître, le tissu endocrine se remanie.

SERMENT

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes ; si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu :

Le Doyen,

M. SIGALAS.

Vu :

Le Président du Jury,

R. SARIC.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 2 décembre 1957.

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abelmann (M.-B.). — Ueber die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasextirpation mit besonderer Berücksichtigung der Lehre von der Fettresorption. Inaugural Dissertation. Dorpat, 1890.

2. Allen (F.-M.). — Studies concerning glycosuria and diabetes. 1 vol., W.-M. Leonard, Publisher, Boston, 1913.

3. Aubertin (E.), Lacoste (A.) & Saric (R.). — Apparition tardive de troubles glyco-régulateurs à la suite de la résection des canaux excréteurs du pancréas. *C. R. Soc. de Biol.*, 1939, **130**, 488.

4. Demé (J.). — Bilan azoté chez le chien au cours de l'insuffisance pancréatique externe à long terme. Thèse, Bordeaux, 1956, n° 264.

5. Gerst (D.). — De la dégénérescence du pancréas chez le chien après ligature ou résection canalaire, ou après pancréatectomies capitales. Thèse, Bordeaux, 1956, n° 135.

6. Harley (V.). — *In* Allen (2), 465.

7. Houssay (B.A.) et coll. — Physiologie humaine. 2 vol. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1950, 594.

8. Licht (H.) & Wagner (A.). — Gibt es ein die Fettresorption förderndes inneres Sekret des Pankreas. *Klin. Woch.*, 1927, **6**, 1982.

9. Mering (J. von) & Minkowski (O.). — De l'extirpation du pancréas chez les animaux et du diabète expérimental. *Sem. méd.*, 1889, 175.

10. Mering (J. von) & Minkowski (O.). — Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1889, **26**, 371-387.

11. Minkowski (O.). — Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas. *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.*, 1893, **31**, 85-187.

12. Pratt (J.-H.), Lamson (P.-D.) & Marks (H.-K.). — The effect of excluding pancreatic juice from the intestine. *Trans. of Ass. of Am. Phys.*, 1909, **24**, 266.

13. Puccinelli (R.). — De l'azoturie chez le chien après pancréatectomie capitale. Thèse, Bordeaux, 1954, n° 139.

14. Rally (E.-P.), Rubin (S.-H.) & Present (C.-H.). — The liver lipids and fecal excretion of fat and nitrogen in dogs with ligated pancreatic ducts. *Amer. Journ. of Phys.*, 1938, **122**, 43.

15. Rosenberg (S.). — Ueber den Einfluss des Pankreas auf die Nahrungsresorption. *Arch. f. Physiol.*, 1898, **70**, 371.

16. Sandmeyer (W.). — Ueber die Folgen der Pankreasextirpation beim Hund. *Ztschr. f. Biol.*, 1892, **29**, 86-114.

17. Sandmeyer (W.). — Ueber die Folgen der partiellen Pankreasextirpation beim Hund. *Ztschr. f. Biol.*, 1895, **31**, 12-85.

18. Thiroloix (J.). — Le diabète pancréatique. Thèse, Paris, 1891.

19. Thiroloix (J.) & Jacob (P.). — Diabète pancréatique expérimental à durée prolongée. *Bulletin S. M. H. P.*, 1910, **30**, 656.

TABLE DES MATIÈRES

Historique 11

Travaux antérieurement effectués au laboratoire 27

Travaux personnels 35

A. - Protocoles et techniques 35

B. - Observations 39

C. - Résultats 48

Considérations générales sur les données de base et résumé des résultats jusqu'ici obtenus 61

1° Le concept 61

2° La réalisation 63

3° Les résultats 66

Conclusions 81

Bibliographie 85